



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 133.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2005.

СВЕСКА 1-2

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Александар Ј. Ристић, Славко Јанковић, Grazia Annesi, Sara Carrideo, Ferdinanda Annesi, Antonio Gambardella, Горан Максимовић, Бранкица Њатовић, Игор Петровић, Никола Војводић, Драгослав Сокић
ГЕНЕРАЛИЗОВАНА ЕПИЛЕПСИЈА СА ФЕБРИЛНИМ
НАПАДИМА ПЛУС: КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА
КОД ТРИ СРПСКЕ ПОРОДИЦЕ 7

Оливера Ђорђевић, Мирјана Б. Поповић, Владимир Костић
КОМПЈУТЕРСКИ МЕТОД ЗА АНАЛИЗУ ПОКРЕТА РУКОМ КОД
ОСОБА С ИДИОПАТСКОМ ПАРКИНСОНОВОМ БОЛЕШЋУ И
ОСОБА СА ЦЕРЕБЕЛАРНИМ СИНДРОМОМ 14

Петар Опалић
ЦРТЕЖ ЉУДСКЕ ФИГУРЕ У ИСТРАЖИВАЊУ
ПСИХОПАТОЛОШКОГ СТАЊА КОД ИЗБЕГЛИЦА
И ТЕЛЕСНО ТРАУМАТИЗОВАНИХ ОСОБА 21

Душко Фидановски, Владислав Милев, Александар Сајковски,
Антони Христовски, Аспасија Софијанова, Љиљана Којић,
Мица Кимовска
ФАКТОРИ РИЗИКА МОРТАЛИТЕТА КОД ПРЕМАТУРНЕ
НОВОРОЂЕНЧАДИ С РЕСПИРАЦИОНИМ ДИСТРЕС
СИНДРОМОМ ЛЕЧЕНИХ МЕХАНИЧКОМ ВЕНТИЛАЦИЈОМ ... 29

Горан Чобељић, Зоран Бајин, Зоран Вукашиновић, Александар Лешић,
Момирка Вукићевић
УНУТРАШЊЕРОТАЦИОНИ ДЕФОРМИТЕТ КУКА
КОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ – ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ
ПОСТУПКОМ ТРАНСПОЗИЦИЈЕ ГЛУТЕУСНЕ МУСКУЛАТУРЕ . 36

Здравко Витошевић, Мила Ђетковић, Биљана Витошевић,
Дарко Јовић, Наташа Рајковић, Милан Милисављевић
ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА КАПСУЛЕ ИНТЕРНЕ И
БАЗАЛНИХ ЈЕДАРА 41

Никица Грубор, Радоје Чоловић, Наташа Чоловић, Владимир Радак
АПСЦЕСИ СЛЕЗИНЕ 46

Александар Р. Карамарковић, Нада Поповић, Ђорђе Бајец,
Василије Јеремић, Владимир Ђукић, Дејан Раденовић,
Весна Бумбаширевић, Павле Грегорић
ОДНОС ПАТОАНАТОМСКОГ СУПСТРАТА И
РАСПРОСТРАЊЕНОСТИ БАКТЕРИЈСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ
КОД АКУТНИХ ОБОЉЕЊА БИЛИЈАРНОГ ТРАКТА..... 52

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Миодраг Манигода, Ирена Дујмовић-Башуроски, Рајко Трикић,
Јелена Друловић
АКУТНА НЕУРОПАТИЈА ИСХИЈАДИЧНОГ
НЕРВА – „ПОНЕДЕОНИЧНА ПАРАЛИЗА“ 58

Слободан Обрадовић, Биљана Вулетих, Анђелка Стојковић-Анђелковић,
Зоран Игрутиновић
ПРИКАЗ НОВОРОЂЕНЧЕТА СА ХЕМИМЕГАЛЕНЦЕФАЛИЈОМ
У СКЛОПУ КЛИПЕЛ-ТРЕНОНЕ-ВЕБЕРОВОГ СИНДРОМА..... 62

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић
БИЛИЈАРНИ МУЦИНОЗНИ ЦИСТАДЕНОМ ЈЕТРЕ
С ФОКУСНОМ МАЛИГНОМ АЛТЕРАЦИЈОМ 65

Драгослав Ненезић, Симон Панђаитан, Ненад Илијевски,
Предраг Матић, Предраг Гајин, Ђорђе Радак
ЛЕЧЕЊЕ ИНФИЦИРАНЕ РАНЕ ПОМОЋУ ЕКСПОНИРАНОГ
СИЛВЕР-РИНГ ВАСКУЛАРНОГ ГРАФТА И НАКНАДНО
ПОКРИВАЊЕ СЛОБОДНИМ КОЖНИМ ТРАНСПЛАНТОМ
ПО ТИРШУ 69

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Вера Миленковић, Радмила Спарић, Јасмина Атанацковић
МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА
КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА 72

Маја Шурбатовић, Крста Јовановић, Соња Радаковић,
Никола Филиповић
ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА
УДРУЖЕНОГ СА ТЕШКИМ АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ .. 76

Марина Савин, Владимир Петровић
ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ ИНХИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУ-
ЈУЋЕГ ЕНЗИМА У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ
АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА 81

Душан Колар, Светомир Бојанић
СОЦИЈАЛНА ФОБИЈА У РАЗВОЈНОМ ДОБУ – ОД ТЕОРИЈЕ
ДО ТЕРАПИЈЕ 85

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Слободан П. Ђорђевић
ОБРАЗОВАЊЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У БЕОГРАДУ
И ОСНИВАЊЕ ЊЕГОВОГ ЧАСОПИСА „СРПСКИ АРХИВ
ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО“ 1872. ГОДИНЕ 90

Владимир Пешић, Будимир Павловић, Јелена Јовановић-Симић
ПРВИ ПЕДИЈАТРИ У СРБИЈИ 101

Александар Лешић, Марко Бумбаширевић
ДР ЛАЗА К. ЛАЗАРЕВИЋ – КЊИЖЕВНИК И
ЛЕКАР (1851–1890) 106

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ДА НЕ ЗАБОРАВИМО: САВЕЗНИЧКЕ МЕДИЦИНСКЕ
МИСИЈЕ У СРБИЈИ 1915. 110

ЕДУКАЦИОНИ ЧЛАНАК

Димитрије Миловановић, Срђан Миловановић
ЕТИКА САВРЕМЕНОГ СВЕТА НА ПОЧЕТКУ ХХИ ВЕКА 111

КОДЕКС ПОНАШАЊА ЗА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ЗДРАВСТВЕНИХ
РАДНИКА У КОНТРОЛИ ДУВАНА..... 115

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање Српског архива током 2004. године помогло је Министарство здравља Републике Србије
Београд, Србија



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 133.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2005.

СВЕСКА 1-2

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore Dre VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI.

in typographia principatus Serbici

1874.

Факсимил текста на првој страници прве свеске часописа,
објављене две године после оснивања часописа

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник:

Мирјана Лапчевић

Помоћници главног и одговорног уредника:

Славица Жижић-Борјановић, Небојша Лалић,
Арсен Ристић

Чланови Уређивачког одбора:

Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Слободан Голубовић,
Бранислав Голднер, Славољуб Живковић, Татјана Илле,
Љиљана Јаношевић, Мирјана Јаребински, Крста
Јовановић, Зоран Мармут, Иван Миловић, Владимир
Пауновић, Милорад Павловић, Мирослава Первулов,
Милица Простран, Недељко Радловић, Миодраг Чолић,
Милица Чоловић, Радоје Чоловић

Лектор за српски језик:

Исидора Илић

Лектор за енглески језик:

Невена Симић

ИНТЕРНАЦИОНАЛНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Achilles Anagnostopoulos, Greece

Rajko Igić, USA

Berhard Maisch, Germany

Veselin Mitrović, Germany

Peter H. Wiernik, USA

Власник и издавач: Српско лекарско друштво, Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд

Председник: проф. др Војкан Станић

Председник Издавачког савета: проф. др Милош Павловић

Уредништво и администрација: 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3245-149

Адреса електронске поште (E-mail): srparhiv@eunet.yu

Претплата и експедиција: 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

Текући рачун: Српско лекарско друштво, Београд, бр. 205-8041-21

Поштански преградак: бр. 36

Припрема за штампу: Графема, д.о.о., Паунова 79, 11000 Београд

Штампа: Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

НОВО УПУТСТВО АУТОРИМА ЗА ПРИПРЕМАЊЕ РАДА

СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО је часопис Српског лекарског друштва основан 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатника часописа и чланова других друштава медицинских и сродних струка. Часопис објављује: оригиналне радове, саопштења, приказе болесника, прегледе из литературе, радове из историје медицине, радове за праксу, водиче клиничке праксе, извештаје с конгреса и стручних састанака, стручне вести, приказе књига и дописе за рубрике Сећање, In memoriam и Promemoria, као и коментаре и писма Уредништву у вези с објављеним радовима.

Приспели рукопис Уређивачки одбор шаље рецензентима ради стручне процене. Уколико рецензенти предложе измене или допуне, копија рецензије се доставља аутору с молбом да унесе тражене измене у текст рада или да аргументовано образложи своје неслагање с примедбама рецензента. Коначну одлуку о прихватању рада за штампу доноси главни и одговорни уредник.

За објављене радове се не исплаћује хонорар, а ауторска права се преносе на издавача. Рукописи и прилози се не враћају. За репродукцију или поновно објављивање неког сегмента рада публикованог у Српском архиву неопходна је сагласност издавача.

Часопис се штампа на српском језику, ћирилицом, са кратким садржајем преведеним на енглески језик. Радови страних аутора се штампају на енглеском језику са кратким садржајем на српском и енглеском језику.

ОПШТА УПУТСТВА

Текст рада куцати у програму за обраду текста Word, латиницом, са двоstrukим проредом, искључиво фонтом Times New Roman и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину стране на А4, а текст куцати са левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Избегавати употребу табулатора и узастопних празних карактера (спејсова) ради поравнања текста, већ за то користити алатке за контролу поравнања на лењиру и Toolbars. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фронт Symbol.

С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рада који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мере, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама – нпр. [1, 2], и то оним редоследом којим се појављују у тексту.

Насловна страна. На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће:

- наслов рада без скраћеница;
- пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима;
- званичан назив установа у којима аутори раде и место, и то редоследом који одговара индексираним бројевима аутора;
- уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив састанка, место и време одржавања;
- на дну странице навести име и презиме, контакт-адресу, број телефона, факса и е-mail адресу једног од аутора ради кореспонденције.

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на:

- битном доприносу концепцији рада, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата,
- планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног значаја,
- у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристајак.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, приказ болесника, преглед из литературе, рад из историје медицине и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи. За оригинале радове кратак садржај треба да има следећу структуру: увод, циљ рада, метод рада, резултати и закључак. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус, који почиње болдованом речи „Увод”, „Циљ рада”, „Метод рада”, „Резултати” и „Закључак”. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и њихову значајности.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити Medical Subject Headings – MeSH (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

Превод на енглески језик. На посебној страници откуцати наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора, називе установа на енглеском језику и место.

На следећој страници приложити кратак садржај на енглеском језику (Abstract) са кључним речима (Key words), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 200-300 речи. Апстракт на енглеском треба да има исту структуру као и кратак садржај на српском.

Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано.

Оригинални рад треба да има следеће поднасловне: увод, циљ рада, метод рада, резултати, дискусија, закључак, литература.

Приказ болесника чине: увод, приказ болесника, дискусија, литература. Не треба користити имена болесника, иницијале или бројеве историја болести, нарочито у илустрацијама.

Преглед из литературе чине: увод, одговарајући поднаслови, закључак, литература. Прегледне радове из литературе могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцита (референце у којима су или аутори или коаутори рада).

Текст рукописа. Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом.

За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају трговачким називима, а име и место произвођача треба навести у облику заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви (стандардне скраћенице, као нпр. ДНК). За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Не користити скраћенице у наслову. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада децималне бројеве писати са зарезом, а у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12,5±3,8, а у табели 12.5±3.8). Кад год је могуће број заокружити на једну децималу.

Јединице мере. Дужину, висину, тежину и запремину (волумен) изражавати у метричким јединицама (метар – m, килограм – kg, литар – l) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса (°C), количину супстанце у молима (mol), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (mm Hg). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Интернационалном систему јединица (SI).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, фотографије, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и кратак садржај на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, преглед из литературе и водич клиничке праксе до 5.000 речи, за приказ болесника до 2.000 речи, за рад из историје медицине до 3.000 речи, за рад за праксу до 1.500 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.000 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму Word кроз подмени Tools–Word Count или File–Properties–Statistics.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. Табеле радити искључиво у програму Word, кроз мени Table–Insert–Table, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција Merge Cells и Split Cells – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Користити фонт Times New Roman, величина слова 12 pt, са једноструким проредом и без увлачења текста.

Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику.

Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Фотографије. Фотографије се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. За сваку фотографију доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 cm или 10×15 cm.

На полеђини сваке фотографије ставити налепницу. На њој написати редни број фотографије и стрелицом означити горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин.

Фотографије снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Пожељно је да резолуција буде најмање 150 dpi, формат фотографије 10×15 cm, а формат записа *.JPG.

Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као Grayscale са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Фотографије се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму Excel, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у Word-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. Сви подаци на графикону куцају се у фонту Times New Roman, на српском и енглеском језику.

Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикона на српском и енглеском језику.

Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму Corel Draw или Adobe Illustrator (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту Times New Roman, на српском и енглеском језику, величина слова 10 pt.

Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику.

Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу из литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50, док за водиче клиничке праксе број референци није ограничен. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%.

Избегавати коришћење апстрактног као референце, а апстрактне старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (in press) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према тзв. ванкуверским правилима (Ванкуверски стил), која су заснована на форматима која користе National Library of Medicine и Index Medicus. Наслове часописа скраћивати такође према начину који користи Index Medicus (не стављати тачке после скраћеница!). За радове који имају до шест аутора навести све ауторе. За радове који имају више од шест аутора навести прва три и et al. Странице се цитирају тако што се наведе почетна страница, а крајња без цифре или цифара које се понављају (нпр. од 152. до 157. странице наводи се: 152-7).

Приликом навођења литературе треба се придржавати поменутог стандарда, јер је то врло битан фактор за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Примери:

1. Чланак у часопису:

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. Eur Heart J 2004; 25(7):587-610.

2. Поглавље у књизи:

Maisch B, Ristic AD, Funck R, et al. Dilated cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Singal PK, Dixon IMC, Kirshenbaum LA, Dhalla NS, editors. Cardiac Remodeling and Failure. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.35-65.

3. Књига:

Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. Pericardiology: Contemporary Answers to Continuing Challenges. Beograd: Nauka; 2000.

За начин навођења осталих варијетета чланака, књига, монографија, других врста објављеног и необјављеног материјала и електронског материјала погледати посебно издање Српског архива из 2002. године под називом „Једнообразни захтеви за рукописе који се подносе биомедицинским часописима”, Срп Арх Целок Лек 2002; 130(7-8):293-300.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи:

- изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, и
- изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства.

Такође је потребно доставити копије свих дозвола за: репродуковање претходно објављеног материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изради рада.

Да би рад био објављен у часопису СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва и претплатници на часопис. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату за годину у којој се рад предаје као доказ о уплатама.

Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на бројеве телефона 011/3246-829 и 011/3234-450.

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад достављају се у три примерка, заједно са дискетом или диском (CD) на које је снимљен идентичан текст који је и на папиру. Рад се шаље препорученом поштом (или доноси лично у Уредништво) на адресу: Српско лекарско друштво, Уредништво часописа Српски архив, ул. Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд.

У току је израда интернет презентације часописа која ће омогућити електронско слање рукописа и свих прилога.

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за Српски архив знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излагања часописа.

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Александар Ј. Ристић, Славко Јанковић, Grazzia Annesi, Sara Carrideo, Ferdinanda Annesi, Antonio Gambardella, Горан Максимовић, Бранкица Ђатовић, Игор Петровић, Никола Војводић, Драгослав Сокић ГЕНЕРАЛИЗОВАНА ЕПИЛЕПСИЈА СА ФЕБРИЛНИМ НАПАДИМА ПЛУС: КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА КОД ТРИ СРПСКЕ ПОРОДИЦЕ	7
Оливера Ђорђевић, Мирјана Б. Поповић, Владимир Костић КОМПЈУТЕРСКИ МЕТОД ЗА АНАЛИЗУ ПОКРЕТА РУКОМ КОД ОСОБА С ИДИОПАТСКОМ ПАРКИНСОНОВОМ БОЛЕШЋУ И ОСОБА СА ЦЕРЕБЕЛАРНИМ СИНДРОМОМ	14
Петар Опалић ЦРТЕЖ ЉУДСКЕ ФИГУРЕ У ИСТРАЖИВАЊУ ПСИХОПАТОЛОШКОГ СТАЊА КОД ИЗБЕГЛИЦА И ТЕЛЕСНО ТРАУМАТИЗОВАНИХ ОСОБА	21
Душко Фидановски, Владислав Милев, Александар Сајковски, Антони Христовски, Аспасија Софијанова, Љиљана Којић, Мица Кимовска ФАКТОРИ РИЗИКА МОРТАЛИТЕТА КОД ПРЕМАТУРНЕ НОВОРОЂЕНЧАДИ С РЕСПИРАЦИОНИМ ДИСТРЕС СИНДРОМОМ ЛЕЧЕНИХ МЕХАНИЧКОМ ВЕНТИЛАЦИЈОМ	29
Горан Чобељић, Зоран Бајин, Зоран Вукашиновић, Александар Лешић, Момирка Вукићевић УНУТРАШЊЕРОТАЦИОНИ ДЕФОРМИТЕТ КУКА КОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ – ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ПОСТУПКОМ ТРАНСПОЗИЦИЈЕ ГЛУТЕУСНЕ МУСКУЛАТУРЕ	36
Здравко Витошевић, Мила Ђетковић, Биљана Витошевић, Дарко Јовић, Наташа Рајковић, Милан Милисављевић ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА КАПСУЛЕ ИНТЕРНЕ И БАЗАЛНИХ ЈЕДАРА	41
Никица Грубор, Радоје Чоловић, Наташа Чоловић, Владимир Радак АПСЦЕСИ СЛЕЗИНЕ	46
Александар Р. Карамарковић, Нада Поповић, Ђорђе Бајец, Василије Јеремић, Владимир Ђукић, Дејан Раденковић, Весна Бумбаширевић, Павле Грегорић ОДНОС ПАТОАНАТОМСКОГ СУПСТРАТА И РАСПРОСТРАЊЕНОСТИ БАКТЕРИЈСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД АКУТНИХ ОБОЉЕЊА БИЛИЈАРНОГ ТРАКТА	52

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Миодраг Манигода, Ирена Дујмовић-Башуроски, Рајко Трикић, Јелена Друловић АКУТНА НЕУРОПАТИЈА ИСХИЈАДИЧНОГ НЕРВА – „ПОНЕДЕОНИЧНА ПАРАЛИЗА“	58
Слободан Обрадовић, Биљана Вулетић, Анђелка Стојковић-Анђелковић, Зоран Игрутиновић ПРИКАЗ НОВОРОЂЕНЧЕТА СА ХЕМИМЕГАЛЕНЦЕФАЛИЈОМ У СКЛОПУ КЛИПЕЛ–ТРЕНОНЕ–ВЕБЕРОВОГ СИНДРОМА	62
Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић БИЛИЈАРНИ МУЦИНОЗНИ ЦИСТАДЕНОМ ЈЕТРЕ С ФОКУСНОМ МАЛИГНОМ АЛТЕРАЦИЈОМ	65
Драгослав Ненезић, Симон Панђаитан, Ненад Илијевски, Предраг Матић, Предраг Гајин, Ђорђе Радак ЛЕЧЕЊЕ ИНФИЦИРАНЕ РАНЕ ПОМОЋУ ЕКСПОНИРАНОГ СИЛВЕР-РИНГ ВАСКУЛАРНОГ ГРАФТА И НАКНАДНО ПОКРИВАЊЕ СЛОБОДНИМ КОЖНИМ ТРАНСПЛАНТОМ ПО ТИРШУ	69

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Вера Миленковић, Радмила Спарих, Јасмина Атанацковић МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА	72
Маја Шурбатовић, Крста Јовановић, Соња Радаковић, Никола Филиповић ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ СА ТЕШКИМ АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ ..	76
Марина Савин, <u>Владимир Петронић</u> ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ ИНХИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА	81
Душан Колар, Светомир Бојанин СОЦИЈАЛНА ФОБИЈА У РАЗВОЈНОМ ДОБУ – ОД ТЕОРИЈЕ ДО ТЕРАПИЈЕ	85

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Слободан П. Ђорђевић ОБРАЗОВАЊЕ СРПског ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У БЕОГРАДУ И ОСНИВАЊЕ ЊЕГОВОГ ЧАСОПИСА „СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО“ 1872. ГОДИНЕ	90
Владимир Пешић, Будимир Павловић, Јелена Јовановић-Симић ПРВИ ПЕДИЈАТРИ У СРБИЈИ	101
Александар Лешић, Марко Бумбаширевић ДР ЛАЗА К. ЛАЗАРЕВИЋ – КЊИЖЕВНИК И ЛЕКАР (1851–1890)	106

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ДА НЕ ЗАБОРАВИМО: САВЕЗНИЧКЕ МЕДИЦИНСКЕ МИСИЈЕ У СРБИЈИ 1915.	110
--	-----

ЕДУКАЦИОНИ ЧЛАНАК

Димитрије Миловановић, Срђан Миловановић ЕТИКА САВРЕМЕНОГ СВЕТА НА ПОЧЕТКУ ХХИ ВЕКА	111
--	-----

КОДЕКС ПОНАШАЊА ЗА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ЗДРАВСТВЕНИХ РАДНИКА У КОНТРОЛИ ДУВАНА	115
--	-----

CONTENTS

ARTICLES

- Aleksandar J. Ristić, Slavko Janković, Grazzia Annesi, Sara Carrideo, Ferdinanda Annesi, Antonio Gambardella,
Goran Maksimović, Brankica Gnjatović, Igor Petrović, Nikola Vojvodić, Dragoslav Sokić
GENERALIZED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS: CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF THREE SERBIAN
FAMILIES 13
- Olivera Đorđević, Mirjana B. Popović, Vladimir Kostić
COMPUTERIZED METHOD FOR ARM MOVEMENT ASSESSMENT IN PARKINSON'S DISEASE
AND CEREBELLAR SYNDROME PATIENTS 20
- Petar Opalić
HUMAN FIGURE TEST IN THE RESEARCH OF PSYCHOPATHOLOGICAL STATE OF REFUGEES
AND SOMATICALLY TRAUMATIZED. 28
- Duško Fidanovski, Vladislav Milev, Aleksandar Sajkovski, Antoni Hristovski, Aspasija Sofijanova,
Ljiljana Kojić, Mica Kimovska
MORTALITY RISK FACTORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME
TREATED BY MECHANICAL VENTILATION 35
- Goran Čobeljić, Zoran Bajin, Zoran Vukašinović, Aleksandar Lešić, Momirka Vukičević
MEDIAL ROTATION DEFORMITY OF THE HIP IN CEREBRAL PALSY: SURGICAL TREATMENT
BY TRANSPOSITION OF GLUTEAL MUSCLES 40
- Zdravko Vitošević, Mila Četković, Biljana Vitošević, Darko Jović, Nataša Rajković, Milan Milisavljević
BLOOD SUPPLY OF THE INTERNAL CAPSULE AND BASAL NUCLEI 45
- Nikica Grubor, Radoje Čolović, Nataša Čolović, Vladimir Radak
ABSCESS OF THE SPLEEN 51
- Aleksandar R. Karamarković, Nada Popović, Đorđe Bajec, Vasilije Jeremić, Vladimir Đukić,
Dejan Radenković, Vesna Bumbaširević, Pavle Gregorić
RELEVATION OF PATHOANATOMIC SUBSTRATE AND INCIDENCE OF BACTERIAL INFECTION
IN THE ACUTE BILIARY PATHOLOGY 57

CASE REPORTS

- Miodrag Manigoda, Irena Dujmović-Bašuroski, Rajko Trikić, Jelena Drulović
ACUTE SCIATIC NEUROPATHY – „SATURDAY NIGHT PALSY” 61
- Slobodan Obradović, Biljana Vuletić, Anđelka Stojković-Andelković, Zoran Igrutinović
REPORT OF A NEWBORN WITH HEMIMEGALENCEPHALY IN ASSOCIATION
WITH KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER SYNDROME 64
- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Nataša Čolović
BILIARY MUCINOUS CYSTADENOMA OF THE LIVER WITH FOCAL MALIGNANT ALTERATION 68
- Dragoslav Nenezić, Simon Pandaitan, Nenad Ilijevski, Predrag Matić, Predrag Gajin, Đorđe Radak
TREATMENT OF THE INFECTED WOUND WITH EXPOSED SILVER-RING DACRON GRAFT
AND DELAYED SKIN TRANSPLANT COVERING 71

REVIEW ARTICLES

- Vera Milenković, Radmila Sparić, Jasmina Atanacković
SCREENING METHODS OF OVARIAN CANCER IN ADULTS 75
- Maja Šurbatović, Krsta Jovanović, Sonja Radaković, Nikola Filipović
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS-ASSOCIATED LUNG INJURY 81
- Marina Savin, Vladimir Petronić
THE SIGNIFICANCE OF ACEi THERAPY IN CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY 85
- Dušan Kolar, Svetomir Bojanin
SOCIAL PHOBIA IN DEVELOPMENTAL PERIOD: FROM THEORY TO THERAPY 90

HISTORY OF MEDICINE

- Vladimir Pešić, Budimir Pavlović, Jelena Jovanović-Simić
THE FIRST PEDIATRICIANS IN SERBIA 105
- Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević
DR. LAZA K. LAZAREVIĆ – AN AUTHOR AND A PHYSICIAN (1851–1890). 109

ГЕНЕРАЛИЗОВАНА ЕПИЛЕПСИЈА СА ФЕБРИЛНИМ НАПАДИМА ПЛУС: КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА КОД ТРИ СРПСКЕ ПОРОДИЦЕ

Александар Ј. РИСТИЋ¹, Славко ЈАНКОВИЋ¹, Grazzia ANNESI², Sara CARRIDEO²,
Ferdinanda ANNESI², Antonio GAMBARDELLA^{2,3}, Горан МАКСИМОВИЋ⁴,
Бранкица ГЊАТОВИЋ⁵, Игор ПЕТРОВИЋ¹, Никола ВОЈВОДИЋ¹, Драгослав СОКИЋ¹

¹Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; ²Институт неуролошких наука, Национални истраживачки савет, Piano Lago di Mangone, Cosenza, Италија; ³Институт за неурологију, Универзитет Magna Graecia, Catanzaro, Италија; ⁴Општа болница „Свети врач”, Бијељина, Република Српска; ⁵Општа болница, Приједор, Република Српска

КРАТАК САДРЖАЈ

Генерализована епилепсија са фебрилним нападима плус (ГЕФН+) је типичан генетички епилепсијски синдром с аутозомно доминантним типом наслеђивања и непотпуном пенетрацијом. Фенотипска експресија ГЕФН+ обухвата разноврстан спектар клиничких епилепсијских фенотипова, који укључује фебрилне нападе и различите типове афебрилних, генерализованих или парцијалних епилепсијских напада. До сада је описано неколико тзв. *point* мутација на четири генска локуса (*SCN1A*, *SCN2A*, *SCN1B* и *GABRG2*). Приказујемо резултате клиничке и генске анализе код три српске породице са фенотипским одликама ГЕФН+. Забележене су клиничке одлике, ЕЕГ, неуровизуелизациони налази и учињена је генска анализа (ради проналажења мутација на *SCN1A*, *SCN1B* и *GABRG2* генима) код 20 оболелих чланова три српске породице које нису у сродству (ММ, ОМ и КС), без познатог консангвинитета, од укупно 33 анализирана члана (77 живих код све три породице). Два болесника у породици ММ су боловала од епилепсије резистентне на лекове у тренутку спровођења студије, а код осам од 12 клинички испитаних болесника (66,6%) ток епилепсије је био повољан. Код два болесника прогноза је била неизвесна. Код пет од 12 испитаних чланова из породице ММ забележени су и други типови напада осим генерализованих тоничко-кљоничких напада (ГТКН). Два члана породице ОМ боловала су од епилепсије резистентне на лекове, чија су најчешћа клиничка манифестација ГТКН који нису провоцирани фебрилношћу, а у варијабилној фреквенцији се догађају и апсансни напади. У породици КС забележени су фебрилни и афебрилни ГТКН, без других типова напада и са претпостављеним билинеалним наслеђем. Појава антиципације није забележена. Ни код једне анализираних особе, нити у једном од егзона *SCN1A*, *SCN1B* и *GABRG2* гена нису пронађене досад описане одговорне мутације. ГЕФН+ је врло хетероген клинички синдром и његово препознавање доприноси његовом детаљнијем сагледавању, што би требало да омогући његову потпуну интеграцију у већ дефинисане епилепсијске синдроме.

Кључне речи: генетика, наследне епилепсије, генерализована епилепсија са фебрилним нападима плус (ГЕФН+), српска популација

УВОД

Конвулзије удружене с епизодама фебрилности (фебрилним нападима) су релативно чест поремећај у раном детињству (пре шесте године), који је праћен малим ризиком за појаву епилепсије у одраслом добу [1]. Студије у Европи и Северној Америци показују учесталост фебрилних напада 2-5% код деце узраста до пет година [2]. Иако је генетички фактор за појаву фебрилних напада доказан, моногенски начин наслеђивања описан је код врло малог броја болесника, док је код већине породица утврђен полигенски модел [3].

Генерализована епилепсија са фебрилним нападима плус (ГЕФН+) је типичан генетички епилепсијски синдром с аутозомно доминантним типом наслеђивања и непотпуном пенетрацијом [4]. Фенотипска експресија ГЕФН+ обухвата разноврстан спектар клиничких епилепсијских фенотипова, који укључује фебрилне нападе и различите типове афебрилних, генерализованих (тоничко-кљоничких, апсанских, миоклоничких и атоничких напада) [5] и афебрилних, парцијалних епилепсијских напада [6]. До сада је генским анализама потврђено неколико

тзв. *point* мутација на следећим генима: *SCN1A* (кодира за *Nav1.1* алфа субјединицу натријумског волтажног канала) [4], *SCN2A* (кодира за *Nav1.2* алфа субјединицу натријумског волтажног канала) [7], *SCN1B* (кодира за *Naβ1.1* бета субјединицу натријумског волтажног канала) [8] и *GABRG2* (кодира за $\gamma 2$ субјединицу *GABA_A* рецептора) [9]. Међутим, код свега 1,7-10% описаних породица са ГЕФН+ утврђене су мутације на досад познатим одговорним генима [10]. Поред тога, упркос добро познатом генском дефекту, до данас не постоји универзално патофизиолошко објашњење велике клиничке варијабилности ГЕФН+.

После првих описа великих породица с овим поремећајем (највећи је тзв. тасманијски педигре, описан 1997. године [5]) и успешног мапирања генског дефекта, исти поремећај је приказан и у другим породицама различитог етничког порекла [4, 6]. Међународна лига за борбу против епилепсије (*International League Against Epilepsy – ILAE*) уврстила је овај ентитет у предлог нове класификације епилепсија као „синдрома у развоју” [11], где дијагностиковање није могуће док се не утврди да је више чланова породице захваћено овом болешћу.

ЦИЉ РАДА

Приказујемо резултате клиничке и генске анализе код три српске породице („педигра“) са аутозомно доминантним наслеђем и непотпуном пенетрацијом, код којих су утврђене фенотипске особине ГЕФН+.

МЕТОД РАДА

Код пробанда породице ОМ који је био хоспитализован на Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Београду у октобру 2003. године због учесталих епилепсијских напада и код пробанда породица ММ и КС који су амбулантно прегледани због могуће тешке епилеписије, током клиничког испитивања утврђено је да постоји још чланова породице који су оболели од неког облика овог обољења. Обављен је информативни разговор (лично или телефонским путем) са пет чланова породице ОМ, 26 чланова породице ММ и шест чланова породице КС, а затим је нацртано генеолошко стабло до треће, односно четврте генерације. Са супружницима чланова породица захваћених овом болешћу разговарало се ради уочавања евентуалног билинеалног наслеђа. Испитиване породице нису биле у сродству.

После усменог пристанка урађено је детаљно непосредно клиничко испитивање код укупно 33 члана (од 77 живих чланова све три породице) обрађених породица на терену или у амбуланти. Клиничка обрада резултата испитивања захваћених чланова (укупно 20 болесника) обављана је на Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Бео-

граду, у амбуланти Поликлинике КЦС, регионалној болници у Бијељини (Република Српска) и регионалној болници у Приједору (Република Српска). Протоколом клиничке процене добијени су анамнестички подаци о типовима и учесталости напада, подаци о порођајним траумама, раном психомоторном развоју и општем медицинском стању. Код сваког анализираниог члана обављен је и неуролошки преглед. Подаци о евентуалним порођајним траумама добијени су од мајки и потврђени у доступној медицинској документацији.

ЕЕГ је сниман на 40-каналном дигиталном ЕЕГ апарату за дуготрајно видео-ЕЕГ надгледање (тип *Profile, Oxford-Medilog*) са трајним видео-записом код свих пробанда и 11 захваћених чланова. Четири захваћена члана имала су и претходно урађене ЕЕГ снимке (медијана 2) који су били доступни за садашњу анализу.

Испитивање ендокранијума магнетном резонанцијом (*Magnetom SP63 4000; Siemens; 1.5 T*) обављено је код свих испитаника (пробанда), а испитивање ендокранијума компјутеризованом томографијом (*Somatom Plus 4 Power UFC, Siemens*) код три захваћена члана породица. Класификација епилепсијских напада код захваћених чланова је обављена према предлогу *ILAE* из 2001. године [10].

Молекуларна анализа

Код свих болесних и неких здравих чланова три српске породице урађена је молекуларна анализа ради проналажења мутација на *SCN1A*, *SCN1B* и *GABRG2* генима. Из леукоцита периферне крви ових

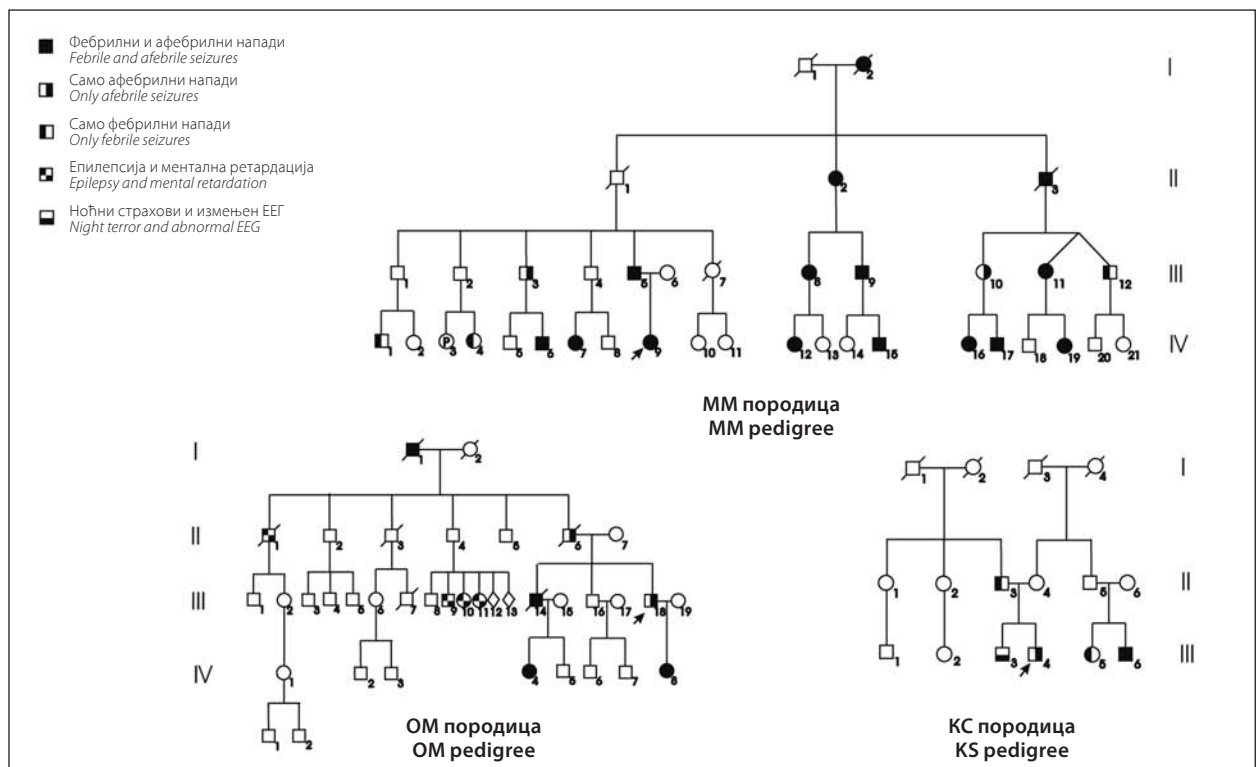


СХЕМА 1. Генеолошка стабла три српске породице са генерализованом епилепсијом са фебрилним нападима плус.
SCHEME 1. Genealogical trees of three Serbian families with generalized epilepsy with febrile seizures plus.

особа изолована је геномска ДНК по стандардној процедури, а затим је помоћу прајмера који су комплементарни интронским секвенцама амплификовано 26 егзона *SCN1A*, пет егзона *SCN1B* и девет егзона *GABRG2* гена (*AC00101227, GeneBank, Betesda, MD* за *SCN1A*, *001037, GeneBank, Betesda, MD* за *SCN1B* и *AF165124* за *GABRG2*). *PCR* је вршен у укупној запремини од 25 μ l са 100 ng геномске ДНК, концентрацијом од 0,005 μ mol за сваки нуклеотид и 1 U *Taq* ДНК полимеразе (*Promega*). Секвенца *PCR* продуката је одређена у оба правца коришћењем кита за секвенцирање *ABI PRISM (ABI, Foster City, CA)* и 377 ДНК аутоматског секвенатора (*Perkin Elmer-Applied Biosystem*).

РЕЗУЛТАТИ

Породична стабла три српске породице, без познатог консангвинитета, приказана су на схеми 1. Пробанд породице ММ је из Београда, а већина осталих чланова, као и најстарији познати предак потичу из Републике Српске. Породица ОМ такође потиче из Републике Српске, а пробанд и већина оболелих живе у Војводини. Сви чланови породице КС живе и потичу из централне Србије. Клиничке одлике испитаних чланова три породице приказане су у табели 1.

Породица ММ

Болесници *IV-9* (пробанд) и *IV-16* из породице ММ боловали су од епилепсије резистентне на лекове у тренутку спровођења студије. Утврђено је да цела породица у четири генерације има укупно 37 чланова, од којих се за 20 зна да је имало или има епилепсију са фебрилним нападима или само фебрилне нападе. Од 32 жива члана породице 18 је у тренутку испитивања имало епилепсију са фебрилним нападима или само фебрилне нападе. Испитано је 12 оболелих чланова (66,7%), док је о осталима узета детаљна хетероanamнеза. Код осам од 12 клинички испитаних болесника (66,6%) утврђен је повољан ток епилепсије (не примају антиепилепсијске лекове, а нису имали нападе више од две године). Код два болесника прогноза је била неизвесна, било због децејег узраста (*IV-17*), било због мале фреквенције напада (*IV-6*). Код три оболела и клинички анализирана члана породице ММ (25%) фебрилни напади су били једина клиничка манифестација, а код два болесника (16,6%) су утврђени само генерализовани тоничко-клонички напади (ГТКН) којима није претходила фебрилност. Код пет од 12 испитаних чланова породице ММ уочени су и други типови напада осим ГТКН (Табела 1).

Оболели женски члан *I-2* из породице ММ је живела 90 година и код ње су се јављали ГТКН провоцирани фебрилношћу, као и афебрилни ГТКН који су престали у 20. години без лечења. И поред детаљне анамнезе, нису добијени подаци о епилепсији или фебрилним нападима међу њеним живим крвним сродницима, нити прецима.

Болесник *II-3* је имао фебрилне нападе и веома учестале (седам-осам пута месечно) афебрилне ГТ-

КН до 30. године, а био је лечен примидоном. Болесници *III-8* и *III-9* нису били доступни за детаљно испитивање, али се у телефонском разговору сазнало за фебрилне нападе и ГТКН без фебрилности до 13, односно 20. године, са променљивом учесталошћу. Нису добијени подаци о другим типовима епилепсијских напада. Подаци за болеснике *IV-12* и *IV-15* су такође добијени у телефонском разговору, али је, уз то, прегледана и медицинска документација, у којој се налази поуздан запис о потврђеној епилепсији.

Код пробанда (*IV-9*) и њеног оца (*III-5*) уочени су парцијални напади са секундарном генерализацијом (девијација главе и погледа у страну, односно визуелна аура на почетку ГТКН), а код болесника *IV-16* сложени парцијални напади са девијацијом главе, помућењем свести, оробукалним и мануелним аутоматизмима без секундарне генерализације. Код ње су такође забележени и сложени фебрилни напади са продуженим или понављаним нападима у 24-часовном периоду. Ни за једног члана породице није добијен податак о епилепсији код супружника и њихових најближих сродника. У другој генерацији је оболело 66%, у трећој 63,6%, а у четвртој 47,6% чланова породице.

Болесник *III-2* је имао само један ГТКН (у 44. години), који је био провоциран апстиненцијалним синдромом у склопу хроничног алкохолизма. Код свих испитаних чланова породице неуролошки преглед, скор на мини-ментал тесту и „психички интервју” били су нормални. Код пробанда (*IV-9*) и чланова *III-2* (имао је провоцирани ГТКН у нејасним околностима, те се у анализи није сматрао оболелим чланом), *III-3* и *III-10* налази ендокранијума магнетне резонанције (МР) и компјутеризоване томографије (КТ) били су нормални. Код три оболела члана с „активном фазом” болести нађене су патолошке промене на налазу ЕЕГ.

Породица ОМ

Пробанд породице ОМ (*III-18*) боловао је од епилепсије резистентне на лекове, чија су најчешћа клиничка манифестација ГТКН који нису провоцирани фебрилношћу, а у варијабилној фреквенцији се догађају и апсансни напади. На налазу ЕЕГ је уочен комплекс шиљак-таласа од 4 до 6 Hz. Налаз ендокранијума МР је био нормалан.

Код болесника *I-1* у породици ОМ епилепсијски напади променљиве учесталости су престали у 21. години без лечења, а живео је 79 година. Члан *II-6* је живео 75 година и имао седам ГТКН без фебрилности у одраслом периоду. Брат пробанда (*III-14*) је умро у 41. години због карцинома колоне. Имао је неколико епизода фебрилних напада од четврте године и две епизоде ГТКН без фебрилности. После осме године није имао епилепсијске нападе.

За чланове *II-1*, *III-9*, *III-10* и *III-11* породице ОМ постоје подаци о менталној ретардацији и епилепсији, али нису били доступни да се прегледају. Чланови *II-1*, *II-2*, *II-3* и *II-4* нису били доступни за даље испитивање, као ни чланови њихових породица, нити су постојали поуздани хетероanamнестички подаци

ТАБЕЛА 1. Клиничка обележја захваћених чланова у овој студији.
TABLE 1. Clinical features of subjects in this study.

Број у породици Pedigree reference	Старост Age	ГТКН (фреквенција) GTCS (frequency)	Године почетка напада Onset (years)	Напади везани за фебрилност Fever	Године престанка напада Offset (years)	Други типови напада Other seizure types	Фреквенција других типова напада Frequency of other seizures	ЕЕГ EEG
Породица MM / MM pedigree								
IV-9 (proband)	21	>1 недељно >1 per week	13 месеци 13 month	код 3 напада 3 seizures	>21 (нису престали) >21 (did not stop)	ПНСГ, миоклонички PSSG, myoclonic	>1 месечно >1 month	ШТК, ПШТК SWC, PSWC
III-5	52	2 месечно 2 per month	4	једном once	12	ПНСГ PSSG	>1 месечно >1 month	нормалан normal
IV-1	16	једном once	2	једном once	2	-	-	нормалан normal
IV-4	17	једном once	2	једном once	2	-	-	није урађен not performed
III-3	46	једном once	44	никада never	44	-	-	нормалан normal
IV-6	16	>2 годишње >2 per year	4	до 12. године up to 12 years	>16 (нису престали) >16 (did not stop)	-	-	ШТК SWC
IV-7	19	2 напада 2 seizures	3	једном once	6	астатични astatic	једном once	нормалан normal
I-2	75	>3 годишње >3 per year	2	до 10. године up to 10 years	20	апсанси absences	>50	није урађен not performed
III-10	41	6 укупно 6 in total	5	никада never	8	-	-	нормалан normal
IV-16	8	>2 месечно >2 per month	2	>50%	>8 (нису престали) >8 (did not stop)	КПН, апсанси CPS, absences	>20	ШТК од 3 Hz, Ш и ОТ на ДУ SWC at 3 Hz, S and ShW on DSB
IV-17	3	3 укупно 3 in total	8 месеци 8 months	увек always	>3 (нису престали) >3 (did not stop)	-	-	није урађен not performed
III-12	40	3 укупно 3 in total	4	увек always	4	-	-	није урађен not performed
Породица OM / OM pedigree								
III-18	43	1-2 недељно 1-2 per week	6	непознато unknown	>43 (нису престали) >43 (did not stop)	апсанси absences	варијабилно variable	ШТК од 4 до 6 Hz на ДУ SWC at 4-6 Hz on DSB
IV-8	14	2 напада 2 seizures	4	једном once	13	апсанси, миоклонички absences, myoclonic	>100	ДУ DSB
IV-4	20	>10 месечно >10 per month	одорче infancy	до 7. године up to 7 years	>20 (нису престали) >20 (did not stop)	-	-	ШТК SWC
Породица KS / KS pedigree								
III-4	23	7 укупно 7 in total	20	никада never	>23 (нису престали) >23 (did not stop)	-	-	генерализовани Ш и ОТ generalized S and ShW
III-3	26	-	-	-	-	Pavor nocturnus Night terrors	?	генерализовани ШТК generalized SWC
II-3	50	3 укупно 3 in total	3	увек always	7	-	-	није урађен not performed
III-5	20	2 укупно 2 in total	2.5	увек always	4	-	-	нормалан normal
III-6	10	неколико several	6	<50%	>10 (нису престали) >10 (did not stop)	-	-	генерализовани Ш и ОТ generalized S and ShW

ГТКН – генерализовани тоничко-клонички напади, КПН – клонички парцијални напад, ПНСГ – парцијални напади са секундарном генерацијом, ШТК – комплекс полишиљак-таласа, Ш – шиљак, ОТ – оштри талас
GTCS – generalized tonic-clonic seizures, CPS – complex partial seizure PSSG – partial seizures with secondary generalization, SWC – spike wave complex, DSB – diffused slow background, PSWC – polyspike wave complex, S – spike, ShW – sharp wave

о њиховом здравственом стању. Уочена пенетрабилност у овој породици је била око 30% у бројнијим генерацијама (другој и трећој). Код свих испитаних чланова на налазу ЕЕГ уочене су патолошке промене (Слика 1). Неуролошки налаз код свих прегледаних чланова породице ОМ је био нормалан. Супружници чланова II-7, III-15 и III-17 нису имали епилепсијске нападе, нити су их имали њихови најближи сродници.

Породица КС

Отац пробанда (II-3) и члан породице III-5 су имали неколико фебрилних напада до четврте, односно седме године, док је члан III-6 имао неколико фебрилних и неколико афебрилних напада до 10. године. Пробанд III-4 породице КС је имао укупно седам епилепсијских напада без фебрилности, који су успешно лечени валпроатом и ламотригином.

За члана III-3 у породици КС нема података о епилепсијским нападима (Табела 1), међутим, због породичне оптерећености и измењеног налаза на ЕЕГ, неколико пута је био лечен фенобарбитоном. Ни код једног од афектираних чланова није било података о другим типовима епилепсијских напада осим фебрилних, односно афебрилних ГТКН. За родитеље чланова

II-3 и II-4 није било података о епилепсијским нападима. Код три члана породице КС налаз ЕЕГ је био нормалан. Налаз ендокранијума МР код пробанда је био нормалан. На слици је приказано само језгро породице због веома мале пенетрабилности.

Ни за једног од анализираних чланова три породице нису добијени подаци о порођајној трауми, моздањој инфекцији или повреди главе. Ни код једне породице није утврђена антиципација. Ни код једног анализираних члана, ни у једном од егзона *SCN1A*, *SCN1B* и *GABRG2* гена нису утврђене мутације.

ДИСКУСИЈА

На основу начина наслеђивања, непотпуне пенетрабилности и хетерогеног фенотипа епилепсије у коме су фебрилни напади комбиновани с различитим типовима напада, три анализираних породице припадају ГЕФН+ спектру [4-10].

Код великог броја чланова породица фебрилни напади су се настављали после шесте године. Код неких чланова су почињали у стадијуму одојчета и настављали се ГТКН без фебрилности, што би одговарало раније описаном фенотипу фебрилних напада плус (ФН+) [5]. Такође, ФН+ су код појединих афек-



СЛИКА 1. Генерализована пражњења комплекса шиљак-таласа од 4 до 6 Hz код пробанда породице ОМ.
FIGURE 1. Generalized discharges of the spike-wave complexes at 4-6 Hz of proband of the OM pedigree.

тираних појединаца били удружени са другим типовима епилепсијских напада (миоклоничким, апсанним, астатичним).

Шефер (Scheffer) и Берковић (Berkovic) [5] су за ове наследне синдроме предложили назив „генерализована епилепсија са фебрилним нападима плус” (ГЕФН+), након чега је ентитет препознат у многим деловима света, што је подстакло генетичко анализирање и каснију идентификацију одговорних генских мутација [4, 6, 8, 9]. Првобитном опису фенотипа ГЕФН+ аутори су додали и афебрилне парцијалне нападе у виду хемиклоничних или верзивних напада [4, 6], односно нападе који потичу из темпоралног режња [12]. Уочавање фенотипова са парцијалним нападима довело је у питање и номенклатуру ентитета, па су неки аутори предложили увођење термина „аутозомно доминантна епилепсија са фебрилним нападима плус” (АДЕФН+) [13].

Сложени парцијални напади и парцијални напади са секундарном генерализацијом уочени су код три члана породице ММ, али нису уочени код чланова друге две описане породице, што говори о фенотипској интрафамилијарној варијабилности и варијабилности међу анализираним породицама. Груписање типова напада само у једној породици (парцијални и сложени парцијални напади у породици ММ) може да указује и на интерфамилијарну генетску хетерогеност.

Одсуство епилепсијских синдрома код супружника и њихових крвних сродника чини вероватноћу билинеалног или сложеног наслеђивања занемарљиво малом код породица ММ и ОМ. Наравно, вероватноћа фенотипске варијабилности у породицама са фреквенцијом фебрилних напада од 3% [14] не искључује могућност генске хетерогености унутар једне породице, нарочито код појединаца с једним изолованим фебрилним нападом [3], као што је случај код два члана породице ММ. Међутим, тиме не би био нарушен однос велике пенетрабилности у истој породици, која би, као и „обогаћена” клиничка слика додатним нападима, пре говорила у прилог моногенском наслеђивању код породице ММ са ГЕФН+ фенотипом и евентуалним појединачним фенотиповима. Иако на фенотипске варијабилности у истој породици могу указивати и евентуални обавезни преносиоци (III-1, III-2 и III-4), недвосмислена епилепсија код четири члана тог огранка пре указује на променљиву експресивност, односно непотпуну пенетрабилност истог гена, стављајући у контекст клинички здравог претка (II-1).

Породица ОМ такође фенотипски прати образац аутозомно доминантног наслеђивања. Уочена мала пенетрабилност у овој породици недовољна је да оповргне овакав закључак и може се делимично објаснити вероватноћом аналитичке грешке услед недоступности довољно поузданих података код већег броја чланова. Удруженост менталне ретардације и епилепсије уочене у овој породици није неконзистентна са фенотипом ГЕФН+ [4], али се такође може приписати аналитичкој предрасуди [14, 15]. Варијације у тежини епилепсије, типовима напада и налазом ЕЕГ нису изазване спољашњим фактором, већ се, вероватно, могу приписати фенотипској променљивости због ефекта других модификујућих гена [5].

Билинеално преношење које је претпостављено код породице КС, могућност другачијег модалитета наслеђивања од доминантног и одсуство других типова напада могу довести у сумњу моногенски тип наслеђивања какав се налази код ГЕФН+ фенотипа [16]. Поред тога, код малог броја чланова породице може да се претпостави полигенски ефекат [3]. Међутим, ГЕФН+ синдром у јапанској популацији, са одговорном мутацијом на *SCN1A* гену, описан је у спорадичном случају и код појединаца са аутозомно доминантним наслеђем у „малој” породици која није у сродству с претходном [6]. Под претпоставком моногенског наслеђивања у овој породици, може се говорити о најмање два мутирана гена и поред привидно јединственог ГЕФН+ фенотипа, што је показано и у другим студијама [5, 10].

Чињеница да ни код једног од анализираних оболелих чланова три породице нису идентификоване одговорне мутације у *SCN1A*, *SCN1B* и *GABRG2* гену јесте у складу са скорим запажањима да је ГЕФН+ изазван познатим мутацијама у малом проценту [10, 17], чиме је приложен још један доказ значајној генетској хетерогености овог поремећаја.

ЗАКЉУЧАК

Одгонетањем патогенезе наследних епилепсија могуће је расветлити патогенезу епилепсија уопште. Недвосмислено је да су наследне епилепсије ретке, али познавање клиничке хетерогености код моногенских епилепсија помаже уочавању наслеђа код епилепсијских синдрома у општој популацији. ГЕФН+ је поремећај сложене природе, са снажном генетском основом, непотпуну пенетрацијом и фенотипском и генотипском хетерогеношћу, те његово препознавање доприноси његовом детаљнијем сагледавању, што би требало да омогући његову потпуну интеграцију у већ дефинисане епилепсијске синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
2. Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth: prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290:1307-10.
3. Iwasaki N, Nakayama J, Hamano K, et al. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 9):32-5.
4. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard E, et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q23. *Am J Hum Genet* 1999; 65:1078-85.
5. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120:479-90.
6. Sugawara T, Mazaki-Miyuzaki E, Ito M, et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57:703-5.
7. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Lal Agarwala K, et al. A missense mutation of the Na⁺ channel α 1 subunit gene Nav1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *PNAS* 2001; 98(11):6384-9.
8. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19:366-70.

9. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the $\gamma 2$ -subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28:46-8.
10. Bonnani P, Malcarne M, Moro F, et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): Clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation. *Epilepsia* 2004; 45(2):149-58.
11. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
12. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45:75-81.
13. Hirose S, Mohnney RP, Okada M, et al. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2003; 25:304-11.
14. Johnson WG, Kugler SL, Stenroos ES, et al. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 1996; 61:345-52.
15. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001; 57:2265-72.
16. Escayg A, MacDonald BT, Meisler M, et al. Mutation of SCN1A encoding for neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24:343-5.
17. Gerard F, Pereira S, Robaglia-Schlopp A, et al. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia* 2002; 43(6):581-5.

GENERALIZED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS: CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF THREE SERBIAN FAMILIES

Aleksandar J. RISTIĆ¹, Slavko JANKOVIĆ¹, Grazia ANNESI², Sara CARRIDEO², Ferdinanda ANNESI², Antonio GAMBARDELLA^{2,3}, Goran MAKSIMOVIĆ⁴, Brankica GNJATOVIĆ⁵, Igor PETROVIĆ¹, Nikola VOJVODIĆ¹, Dragoslav SOKIĆ¹

¹Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²Institute of Neurological Sciences, National Research Council, Piano Lago di Mangone, Cosenza, Italy; ³Institute of Neurology, University Magna Graecia, Catanzaro, Italy; ⁴General Hospital „Sveti Vrač“, Bijeljina, Republic of Srpska; ⁵General Hospital, Prijedor, Republic of Srpska

ABSTRACT

The results of clinical and genetic analysis of three Serbian families (pedigrees) with autosomal dominant inheritance, incomplete penetrance and phenotypic features of GEFS+ are presented in this study. Mutation analysis of the SCN1A, SCN1B and GABRG2 genes was performed in all affected and some unaffected members of these three families. Twenty-six exons of SCN1A, five exons of SCN1B and nine exons of GABRG2 were individually amplified using primers based on intronic sequence. PCR products were sequenced in both forward and reverse directions. Subsequently, the samples were run and analyzed using 377 DNA automated sequencer. No consanguinity was noticed. The MM and OM family members live in Republic of Srpska while KS family originates from the central Serbia. No mutations of the exons of SCN1A, SCN1B and GABRG2 genes were found in tested subjects. Obligate carriers in MM family (III-1, III-2, and III-4) exhibit variable expressivity or incomplete penetrance rather than proof of polygenic inheritance. OM pedigree follows autosomal dominant pat-

tern despite reduced penetrance. Bilinear transmission may assume the possibility of multigenetic mode of inheritance in KS family. The fact that all affected members in three Serbian families were negative for mutations in SCN1A, SCN1B and GABRG2 genes strongly supports the hypothesis of significant genetic heterogeneity of GEFS+. Recognizing GEFS+ on clinical grounds contributes to more precise integration of this syndrome into already existing classification of epileptic syndromes.

Key words: genetics, inherited epilepsy, generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+), Serbian population

Dragoslav SOKIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
E-mail: dsokic@sezampro.yu

КОМПЈУТЕРСКИ МЕТОД ЗА АНАЛИЗУ ПОКРЕТА РУКОМ КОД ОСОБА С ИДИОПАТСКОМ ПАРКИНСОНОВОМ БОЛЕШЋУ И ОСОБА СА ЦЕРЕБЕЛАРНИМ СИНДРОМОМ

Оливера ЂОРЂЕВИЋ¹, Мирјана Б. ПОПОВИЋ^{2,3}, Владимир КОСТИЋ^{4,5}

¹Клиника за рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић”, Београд; ²Центар за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду, Београд; ³Центар за сензорно-моторну интеракцију Универзитета у Албургу, Данска; ⁴Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд; ⁵Медицински факултет Универзитета у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ овог истраживања је био да се опише развој компјутерског метода за праћење кинематике покрета руком код болесника с идиопатском Паркинсоновом болешћу (ИПБ) у раној фази и болесника са церебеларним синдромом. Метод је базиран на аутоматском бележењу координата шаке при цртању дужи и круга и анализи параметара који одликују покрет (време, пређени пут, средња и највећа брзина, профил брзина, прецизност). Студија у којој је примењена предложена методологија на десет испитаника са ИПБ у раној фази је показала да они спорије извршавају задатке уз очувану прецизност, а да је продужено време при цртању кружнице. Анализа код осам испитаника са церебеларном дегенерацијом је показала да они оба задатка извршавају уз продужење пређеног пута, уз нормално време покрета и смањену средњу и највећу брзину при цртању дужи. Једина статистички значајна разлика између ове две групе болесника је добијена у односу на дужину пређеног пута, а уочене су и одређене специфичности у профилима брзина при цртању дужи. Клиничка импликација је препознавање параметара поремећаја, потенцијално типичних за ове две групе болесника: средња брзина покрета код болесника са ИПБ и пређени пут код болесника са церебеларним синдромом.

Кључне речи: идиопатска Паркинсонова болест, церебеларни синдром, кинематика, цртање, дуж, кружница

УВОД

Регулација моторике подразумева фацилитацију жељених, уз истовремену супресију неадекватних, односно нежељених покрета. Клинички је прихваћена хипотеза о улози базалних ганглија у овој регулацији. Истовремено, церебелум је једна од кључних структура која учествује у формирању коректне метрике и силе покрета. Поремећаји њихових активности доводе до промена моторног понашања. Најпознатији клинички синдром везан за поремећај базалних ганглија је паркинсонизам. Моторни феномени који чине овај синдром највише су проучавани код идиопатске Паркинсонове болести (ИПБ). Одликују су спорим извођењем покрета (брадикинезија), уз отежану иницијацију вољних покрета (акинезија) и смањеном амплитудом покрета (хипокинезија), тремором, ригидитетом и постуралном нестабилношћу. Клиничка слика оштећења церебелума обухвата губитак координације покрета услед губитка правилне метрике покрета, поремећаја правилне временске организације секвенци сложеног покрета и покрета који се одвијају на нивоу више зглобова, што доводи до атаксије. Болесници са церебеларним синдромом праве просторне грешке, које покушавају да исправе правећи контрапокрете.

У клиничким условима знаци поремећене моторике код болесника с различитим неуролошким обољењима откривају се помоћу класичних тестова који су део неуролошког прегледа. Компјутерски метод који предлажемо за праћење и анализу покрета руком код болесника са идиопатском Паркинсоновом болешћу и болесника са церебеларним синдромом обухвата два различита моторичка задатка: цртање

дужи задате почетним и крајњим координатама и цртање кружнице задате референтним моделом.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се на поменутих задацима уоче кинематички параметри који су статистички значајни за сваку групу болесника и да се онда овај метод користи као додатни инструмент у клиничкој евалуацији. Подешавањем временског распореда мерења и терапије лековима може се добити директна повратна информација о њиховој корелацији.

МЕТОД РАДА

Болесници

Испитивање је обухватило три групе испитаника: десет болесника с идиопатском Паркинсоновом болешћу (група 1) [1], осам болесника са церебеларним дегенеративним обољењем (група 2) и десет контролних испитаника (група 3). Здравих испитаника су били слични оболелим испитаницима по старости, при чему је значајност разлике у старости између група тестирана једноструким методом ANOVA ($F=0,738$; $p>0,05$). Демографске и клиничке одлике испитаника приказане су у табели 1 [2].

Опрема

Опрему су чинили: дигитализована табла за цртање са бежичним мишем (*CalComp Drawing Board III*

ТАБЕЛА 1. Одлике испитаника по групама.
TABLE 1. Group characteristics.

Одлике / Група Characteristics / Group	ИПБ PD	Церебеларни синдром Cerebellar syndrome	Контрола Control
Број испитаника у групи Number of subjects	10	8	10
Старост ($\bar{X} \pm SD$; опсег) Age ($\bar{X} \pm SD$; range)	57.6 $\pm$ 7.8 (48-67)	49.5 $\pm$ 17.1 (26-73)	54.5 $\pm$ 16.2 (21-70)
Пол (м/ж) Sex (m/f)	9/1	8/0	4/6
Десноруки / Леворуки Right-handed / Left-handed	9/1	8/0	10/0
Образовање (основно/средње/више/високо) School (primary/high/college/university)	0/7/1/2	0/6/1/1	1/4/2/3
Трајање болести ($\bar{X} \pm SD$; опсег) Duration of disease ($\bar{X} \pm SD$; range)	3.3 $\pm$ 6.3 (1-10)	5.6 $\pm$ 8.2 (0-14)	-
Терапија у време испитивања (број испитаника) Drugs (number of patients)	Леводopa / L-dopa (1)	-	-
	Трихексифенидил Trihexyphenidyl (1)		
	Моклобемид Moclobemide (1)		
	XY=1 (8)		
HY стадијум за болеснике с ИПБ (број испитаника) HY stage for PD patients (number of patients)	XY=1.5 (1)	-	-
	XY=2 (1)		

$\bar{X}$ – средња вредност; SD – стандардна девијација; м – мушкарци; ж – жене; ИПБ – идиопатска Паркинсонова болест; HY – Hoehn & Yahr клинички стадијум [1]

$\bar{X}$ – mean value; SD – standard deviation; m – male; f – female; PD – Parkinson's disease; HY – Hoehn & Yahr clinical stage [1]

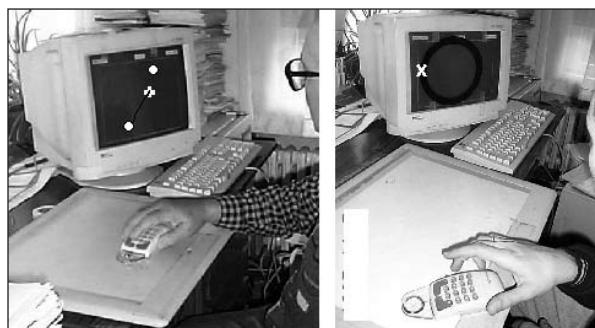
305x457) [3, 4], софтвер за аквизицију и складиштење података [4], софтвер за процесирање података *Excel*, *Matlab* 6.0, софтвер за статистичку обраду података *SPSS* 10.0, рачунар, камера, радни сто и столица са подешавањем висине.

Задаци

Дигитализована табла је постављена на радни сто за којим седи испитаник у најудобнијем положају за цртање (Слика 1). Померањем миша по табли, на монитору се визуелизује остварена путања. У првој сесији испитаник се припрема за коришћење табле и магнетског миша. После тога поступак цртања се понавља пет пута у једном блоку ради испитивања способности понављања. Испитаник има два задатка: да нацрта дуж и да нацрта круг. У првом задатку потребно је да између две задате тачке обележене на монитору испитаник једним потезом нацрта дуж, а у другом задатку да мишем прати задату кружну путању обележену на монитору брзином која њему највише одговара, без враћања или исправљања потеза. У првом задатку правац је константан и дефинисан крајњим координатама, док се у другом задатку правац мења у свакој тачки и дефинисан је референтним моделом у свакој од њих. Први задатак припада групи једноставних задатака: у инструкцијама је наведено да испитаник изведе покрет у јединственом потезу, без „сецкања” тока покрета и поправљања иницираног правца. Правац који испитаник треба да репродукује својим покретом није задат реалним моделом дужи, већ само терминалном тачком до које треба да дође. У другом задатку од испитаника се захтевало стално прилагођавање покрета новом правцу, али читав ток покрета има референтни модел.

Обрада података

За сваки покрет руком забележене су координате (x , y). Рачунате су следеће кинематичке променљиве: t – средње време трајања покрета (1) за дуж (1.1) и за круг (1.2); s – пређени пут (2) при цртању дужи (2.1), односно круга (2.2), као индиректна мера прецизности; $v_{\text{средња}}$ – средња брзина (3) у сваком покушају цртања дужи (3.1), односно круга (3.2); прецизност покрета, односно величина одступања реалне путање покрета (4) за дуж (4.1), односно за круг (4.2) од референтног модела; v_{max} – највећа брзина покрета цртања дужи (5); брзина у свакој тачки покрета цртања дужи, односно круга, на основу којег је формиран



СЛИКА 1. Испитаник седи испред дигиталне табле на којој бежичним мишем црта (лево) дуж (задатак 1: на екрану су почетна и крајња тачка референтне дужи означене бело) и (десно) кружницу (задатак 2: црни круг на екрану представља референтни круг). Кретање миша по дигиталној табли испитаник прати на монитору рачунара кретањем курсора. Подаци се прикупљају и складиште ради касније обраде.

FIGURE 1. Study subject is sitting in front of digitizing table while drawing with cordless mouse (left) line (task 1: line end points are white on screen) and (right) circle (task 2: black circle on the screen is a reference). Subject follows the cursor representing the mouse movement on the screen. Data are obtained and stored for later analysis.

профил брзина. Све наведене променљиве су обрађене помоћу програма SPSS формирањем општег линеарног модела.

Напомена: Прецизност за дуж је рачуната као средње квадратно одступање од референтне дужи (задата је почетним и крајњим координатама) и означена као *ODSTUP* (4.1). Прецизност за круг је рачуната трима величинама: 1. средње квадратно одступање од референтног круга (задат координатама центра и величином пречника) и означено је као *KVODS* (4.2.1); 2. апсолутна грешка за круг (апсолутно одступање од референтног круга) и означена је као *APODS* (4.2.2); и 3. одступање од референтне трајекторије круга – позитивно је означено као *PLUS*, негативно као *MINUS*, као и њихова разлика – означена као *RAZLIKA* (4.2.3).

РЕЗУЛТАТИ

Ради визуелне процене, сви покушаји цртања оба задатка све три групе испитаника су прво приказани графички. Репрезентативни примери реализованих трајекторијама дужи и кружности су приказани на слици 2 за све испитанике.

Коришћењем статистичког пакета SPSS формиран је општи линеарни модел и примењен на све снимљене трајекторије дужи и кружности, на основу чега су добијени следећи статистички резултати.

1. средње време трајања покрета

1.1. за дуж (ANOVA са поновљеним мерењима): нема значајне разлике у средњем трајању покрета цртања дужи између испитаника три групе ($F_{(2,25)}=1,830$; $p=0,181$), нити се средње време трајања покрета значајно разликује од првог до петог покушаја ($F_{(4,100)}=0,873$; $p=0,483$), нити је показан значајан ефекат интеракције „група пута број покушаја” ($F_{(8,100)}=1,484$; $p=0,172$).

1.2. за круг: постоји статистички значајна разлика у средњем трајању покрета круга, и то између испитаника групе 1 и групе 3 (ANOVA са поновљеним мерењима, Бонферонијев метод *post hoc* анализе разлике:

$p<0,05$). Средње трајање покрета цртања круга се не разликује од првог до петог покушаја, али је на граници статистичке значајности ($F_{(4,100)}=2,432$; $p=0,052$). Нема интеракције „број покушаја пута група”.

2. пређени пут

2.1. за дуж: постоји статистички значајна разлика у дужини пређеног пута, и то између испитаника групе 2 и групе 3 (ANOVA са поновљеним мерењима, *post hoc* Бонферони: $p<0,05$), као и између испитаника групе 1 и групе 2 ($p<0,05$). Унутаргрупна варијација вредности пређеног пута за дуж између различитих покушаја нису статистички значајна, нити има интеракције „група пута број покушаја”.

2.2. за круг: постоји статистички значајна разлика у дужини пређеног пута између испитаника групе 2 и групе 3 (ANOVA са поновљеним мерењима, *post hoc* Бонферони: $p<0,05$). Унутаргрупна варијација вредности пређеног пута за круг између различитих покушаја нису статистички значајна, нити има интеракције „група пута број покушаја”.

3. средња брзина

3.1. за дуж: постоји статистички значајна разлика у средњој брзини за дуж између испитаника групе 1 и групе 3 (ANOVA са поновљеним мерењем, *post hoc* Бонферони: $p<0,05$), као и између испитаника групе 2 и групе 3 ($p<0,05$). Унутаргрупна варијација између различитих покушаја нису статистички значајна; интеракција „група пута број покушаја” је на граници статистичке значајности ($F_{(8,96)}=2,002$; $p=0,054$).

3.2. за круг: постоји статистички значајна разлика у средњој брзини за круг између испитаника групе 1 и групе 3 (ANOVA са поновљеним мерењем, *post hoc* Бонферони: $p<0,05$). Између испитаника осталих група нема статистички значајне разлике. Унутаргрупна варијација брзина између различитих покушаја су статистички значајна ($F_{(4,100)}=3,329$; $p=0,01$); нема интеракције „група пута број покушаја”.

4. прецизност

4.1. за дуж: *ODSTUP* није статистички значајно различит (ANOVA; *post hoc* Бонферони), док је *post hoc* тест *LSD* показао статистички значајну разлику између испитаника групе 2 и групе 3 ($p=0,039$).

4.2. прецизност за круг

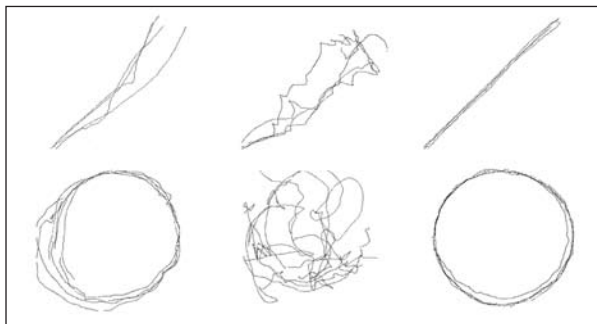
4.2.1. средње квадратно одступање од референтног круга (*KVODS*): нема статистички значајне разлике између испитаника три групе.

4.2.2. апсолутно одступање од референтног круга (*APODS*): без статистички значајне разлике између испитаника три групе.

4.2.3. позитивна и негативна одступања реалне трајекторије од референтног круга: статистички значајна разлика између група није показана ни код пребацивања (*PLUS*, $p>0,05$), ни код подбацивања (*MINUS*, $p>0,05$), нити у разлици (*RAZLIKA*, $p=0,251$). Исти поступак је примењен и за половину круга, где такође није показана статистички значајна разлика у овим променљивим између испитаника три групе (за *PLUS* $p>0,05$; за *MINUS* $p>0,05$; за *RAZLIKA* $p>0,05$).

5. максималне брзине из профила брзина за покрет цртања дужи

Испитаници групе 3 (контролне групе) показују значајно већу максималну брзину, која је статисти-



СЛИКА 2. Репрезентативни примери.

Горњи ред: задатак 1 – дуж; доњи ред: задатак 2 – кружница. Лева колона: болесник са Паркинсономовом болешћу; средња колона: болесник са церебеларним синдромом; десна колона: испитаник контролне групе.

Сваки пример приказује неколико узастопних покушаја цртања.

FIGURE 2. Representative examples.

Upper trace: task 1 – line; lower trace: task 2 – circle.

Left column: patient with Parkinson's disease; middle column: patient with cerebellar syndrome; right column: control subject.

Each example presents several consecutive trials.

ТАБЕЛА 2. Сумарни преглед статистичких резултата.
TABLE 2. Statistics summary.

Број задатка Number of task	Променљива Variable	ИПБ у односу на контроле PD in respect to control	Церебеларни синдром у односу на контроле Cerebellar syndrome in respect to control
Задатак 1 Task 1	Време Time	дуже longer	дуже longer
	Пут Path	дужи* longer*	дужи* longer*
	Средња брзина Mean velocity	мања* smaller*	мања* smaller*
	Највећа брзина Maximum velocity	мања* smaller*	мања* smaller*
	Одступање Movement away	веће bigger	веће bigger
Задатак 2 Task 2	Време Time	дуже* longer*	дуже longer
	Пут Path	дужи longer	дужи* longer*
	Средња брзина Mean velocity	мања* smaller*	мања smaller
	Одступање Movement away	веће bigger	веће bigger

* – статистички значајна разлика; ИПБ – идиопатска Паркинсонова болест; * – statistically significant difference; PD – Parkinson's disease

чки значајно различита него код испитаника групе 1 (*post hoc* Бонферони: $p < 0,05$; $LSD 0,01$) и групе 2 (са значајном разликом показаном LSD процедуром $p < 0,05$).

У табели 2 су приказани резултати статистичке обраде са тежиштем на међусобном поређењу група 1 и 2 у односу на групу 3 за задатке 1 и 2. У првом задатку болесници с ИПБ се, у односу на испитанике контролне групе, статистички значајно разликују по средњој и највећој брзини, док се болесници са церебеларним синдромом статистички разликују по средњој и највећој брзини, као и дужини пређеног пута у односу на испитанике контролне групе.

У другом задатку болесници с ИПБ се, у односу на испитанике контролне групе, статистички значајно разликују по времену и средњој брзини, док се болесници са церебеларним синдромом статистички разликују по дужини пређеног пута у односу на контролне испитанике.

У првом задатку обе групе болесника имају статистички значајно смањену и средњу и највећу брзину у односу на здраве испитанике. Код другог задатка ниједан од израчунатих кинематичких параметара није статистички значајно различит истовремено за обе групе болесника у односу на испитанике контролне групе. Посебно је профил брзине при цртању дужи типичан за сваку групу испитаника (Слика 3).

ДИСКУСИЈА

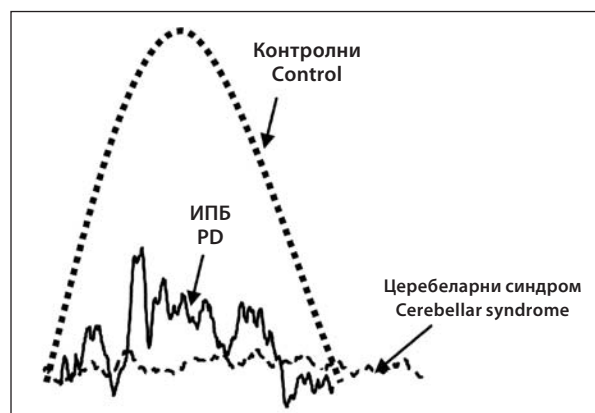
Група 1: болесници с идиопатском Паркинсоновом болешћу у раној фази

Средња брзина и време трајања покрета

Брадикинетски квалитет покрета је одлика и простих и сложених покрета [1]. Понављани, симулта-

ни, сложени покрети са променама правца су нарушени као концепт, што се манифестује тиме да се прости покрети изводе још спорије у саставу сложеног покрета, са паузама између простих покрета [5]. Резултати нашег истраживања су показали значајно мању средњу брзину у оба моторна задатка у односу на испитанике контролне групе, што је у сагласности са клиничким искуством и резултатима већине студија о брзини покрета у којима су испитаници „самостално бирали” брзину покрета [6, 7].

Наши резултати такође показују да је време извођења покрета дуже, и то статистички значајно само када је у питању цртање кружнице. То би могла бити последица „недовољног оптерећења” константним правцем када је у питању цртање дужи, а „довољним оптерећењем” у случају промене правца при цртању кружнице. Слично томе, Бепу (*Верри*) и сарадници [15] су утврдили продужено време сложених брзих



СЛИКА 3. Профили брзина при цртању дужи за репрезентативне узорке све три групе испитаника. Стреотипни „облик звона” је измењен код обе групе болесника, али на различит начин.

FIGURE 3. Velocity profile during drawing a line for representatives from all three groups. Common “bell shape” was changed in both groups of patients, but in a different way.

покрета приликом цртања квадрата и троуглова, са продуженим паузама на теменима геометријских фигура (места промене правца покрета), закључујући да су тешкоће ових болесника у генерисању сложених покрета који се одвијају у више зглобова последица отежаног извођења моторних програма.

Прецизност и укључени покрети

Резултати нашег истраживања не показују статистички значајне разлике у односу на испитанике контролне групе у средњем квадратном одступању када је у питању цртање дужи, као и средњем квадратном одступању, апсолутном одступању и позитивном и негативном одступању када је у питању цртање кружнице, што није у складу са резултатима студије Хо-хермана (*Hocherman*) и Нира (*Nir*) [8], али је у складу са студијом Лиуа (*Liu*) и сарадника [9], у којој аутори истичу да болесници нису били значајно непрецизнији током извођења визуелно вођених, али спорих покрета. Укупан пређени пут није статистички значајно различит у односу на испитанике контролне групе. Студије Мајсак (*Majsak*) и сарадника [6] и Бекеринга (*Bekkering*) и сарадника [7] показују сличне резултате када су у питању интерно и екстерно вођени покрети (наметнута брзина покрета). Наиме, слично дизајнирани експерименти показали су да повећање захтева за брзином (споља одређена или наметнута вредност) не мења прецизност код болесника са Паркинсоновом болешћу у поређењу са испитаницима контролне групе [6, 7]. Истовремено, ови болесници су значајно непрецизнији када сами спонтано одређују брзину свог покрета. Овај однос мање брзине и очуване прецизности је последица тзв. механизма *speed-accuracy trade off*, за који постоје резултати великог броја истраживања *pro* [10, 11] *et contra* [12-14].

Профил брзина

Покрет цртања дужи мења профил брзине (Слика 3). У поређењу са доминантно унимодалним профилима (*bell shape* – облик звона) код здравих испитаника, са јасно израженим фазама убрзања и успорења, болесници са ИПБ једноставан унидирекциони покрет изводе са мањом максималном брзином; њихов профил има дискретне фазе убрзања и успорења, а профил доминира трећа фаза, тзв. плато брзина. У оквиру овог релативног платоа јављају се мале осцилације брзина: секундарни покрети приближно једнаких, малих брзина и мале променљивости. Профил брзина указује на ригидну параметризацију покрета, а секундарни покрети би могли бити објашњење брадикинетског квалитета покрета. „Развлачење” профила брзина је чест резултат студија: према студији Мајсак и сарадника [6], оно је на рачун смањене максималне брзине, продужене фазе убрзања и продуженог трајања покрета. Наша анализа указује на брадикинетски квалитет покрета, поремећен однос фаза убрзања и успорења, недовољну параметризацију покрета (одржавања брзина око платоа) и секвенцијализацију, што би могао да буде компензаторни феномен недовољ-

не параметризације или „остаји” поремећеног концепта покрета, тј. последица нарушавања извршења моторног програма.

Група 2: болесници са церебеларним синдромом

Средња брзина покрета

Наши резултати испитивања средње брзине показују да је она статистички значајно мања само када је у питању цртање дужи, али не и када је у питању цртање кружнице, што је у складу са концептом о утицају визуелног одговора (енгл. *feedback*) на извођење покрета. Смањене највеће и средње брзине за дуж у складу су са бројним доказима да оштећења церебелума имају за последицу успорење покрета [16, 17].

Прецизност и укључени покрети

Значајно дужи пређени пут у оба моторна задатка у складу је са претпостављеном улогом церебелума у координацији покрета, а чији се дефицит упадљиво манифестује код сложенијих покрета. Пређени пут је био значајно дужи код болесника са церебеларним синдромом и у поређењу са болесницима с ИПБ. Пошто је пређени пут индиректна мера прецизности, његово продужење указује на некоординисан покрет, приликом којег болесник није у стању да спроведе покрет са параметрима који ће га најефикасније довести до циља. Ове резултати подржава и значајно већа променљивост пређеног пута и квадратно одступање од референтног правца за дуж. Сличне резултате добили су и Барардели (*Barardelli*) и сарадници [16], који су у својој студији тестирали кинематичке особине покрета брзе флексије у зглобу лакта код испитаника са церебеларним синдромом.

Одступања од референтне трајекторије и продужење пута су нарочито упадљиви код веома брзих покрета [17], као и код сложених покрета, за чију је реализацију неопходна активност више зглобова [18, 19]. Наиме, истраживања кинематичких одлика сложених покрета руком који се одвијају у зглобу рамена и лакта [18, 19] показала су да су ови покрети непрецизни, хиперметријски, па је и забележена дужина путање те руке значајно дужа у поређењу са здравим испитаницима.

Путање добијене као резултат цртања круга, за разлику од дужи, статистички значајно не одступају од референтног круга. Потенцијално објашњење овог феномена је да испитаник при цртању дужи дефинисане правцем нема прилику да, као за кружницу, из тачке у тачку, целим током покрета прилагођава реализовану трајекторију, односно нема тако „детаљан” визуелни фидбек. За здравог испитаника ове разлике у захтевима нису значајне, али за болесника са церебеларним синдромом оне су фактор „потенцирања нестабилности” система. Могуће је да је порекло ове врсте поремећаја у оштећењу тзв. визуомоторне трансформације и краткотрајне моторне меморије, што су домени регулације церебеларних неуронских петљи.

Профил брзина

Многе студије су показале асиметричан профил брзина са несразмерно продуженом фазом убрзања за брзе или прецизне покрете [19]. У нашем испитивању изостао је врхунац брзине који раздваја убрзање од успорења, нижа је вредност брзина и профил је декомпонован на више секундарних покрета који се одликују различитим вредностима највећих брзина (Слика 3). Сличне резултате, мању максималну брзину, сакадични модел трајекторија и алтернирајући или сакадичан ток брзина током покрета утврдили су и Бепу и сарадници [15] у својој студији, где је моторна контрола покрета анализирана испитивањем особина покрета флексије у лакту код испитаника са церебеларним синдромом и здравих, контролних испитаника. За прецизне покрете описани профил брзина се одржава, што може да буде компензаторни механизам за одржавање прихватљиве прецизности. Велика детериоризација трајекторије праћена упадљивим променама профила брзина указује на недовољност те потенцијалне компензујуће стратегије или су дати профили и сама оригинална манифестација декомпозиције покрета, продукције неконзистентних параметара покрета, неадекватне координације, тј. недовољне онлајн (*on line*) регулације покрета, типичне за оштећење церебелума.

ЗАКЉУЧАК

Разлике које су добијене као резултат испитивања две групе испитаника (болесници с ИПБ и болесници са церебеларним синдромом) на два теста (задатак цртања дужи и задатак цртања круга) међусобно, као и у односу на здраве испитанике контролне групе сумиране су у даљем тексту.

Између две групе оболелих статистички значајна разлика постоји само у односу на путању дужи: болесници са церебеларним синдромом цртају дужу путању него болесници с ИПБ. У односу на здраве испитанике контролне групе, обе групе испитаника статистички значајно мањом средњом и највећом брзином цртају дуж, док је пређени пут статистички значајно дужи само код болесника са церебеларним синдромом.

Између две групе оболелих нема статистички значајне разлике ни по једном кинематичком параметру при цртању кружнице. У односу на здраве испитанике, болесницима с ИПБ потребно је статистички значајно више времена за цртање кружнице уз истовремену статистички значајно мању средњу брзину цртања, док болесници са церебеларним синдромом цртају статистички значајно дужу путању кружнице.

Коришћењем ова два једноставна теста у свакодневној клиничкој пракси може се направити база података за детаљнију анализу покрета руком код болесника са Паркинсоновом болешћу и болесника са церебеларним синдромом. Анализом ове базе могле би да се утврде ране промене моторне контроле руке, а истовремено да се свакодневно прате у односу на специфичну терапију. Статистичка анализа би по-

себно омогућила испитивање варијабилности промена у односу на врсту лечења. Развијена методологија би такође могла да се искористи у развоју стратегија за превазилажење деградације покрета руком.

Идентификација поремећених кинематичких параметара, као и њихова корелација са класичним клиничким знацима значајна је у евалуацији болесника јер омогућава боље разумевање тока и прогнозе болести.

ЗАХВАЛНОСТ

Дугујемо захвалност Министарству науке и заштите животне средине Србије за делимично финансирање рада на овом пројекту.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 55:259-72.
2. Đorđević O. Kinematička analiza pokreta kod oštećenja malog mozga i Parkinsonove bolesti [magistarska teza]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2003.
3. Popović MB, Kostić V, Džoljić E, Ercegović M. A rapid method to detect motor blocks in Parkinson's disease patients during volitional hand movements. *Srp Arh Celok Lek* 2002; 130(11-12):376-81.
4. Popović M. Computer input modalities. *Proceedings of the Seventh Annual Conference on Information Technologies IT 2002*; 2002 February; Žabljak, Crna Gora. p. 228-34.
5. Marsden CD. Slowness of movement in Parkinson's disease. *Movement Disorder* 1989; 4(1):S26-S37.
6. Majskaj MM, et al. The reaching movements of patient with PD under self-determined speed. *Brain* 1998; 121:755-6.
7. Bekkering H, et al. The preparation and execution of saccadic eye and goal-directed hand movement in patients with Parkinson's disease. *Neurophysiology* 2001; 39(2):173-83.
8. Hocherman S, Nir G. Visuomotor abnormalities in patients with unilateral parkinsonism. *Neurology* 1998; 50:1648-54.
9. Liu X, Tubbesing SA, Aziz TZ, et al. Effects of visual feedback on manual tracking and action tremor in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1999; 129:477-81.
10. Sheridan MR, Flowers KA. Movement variability and bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 1990; 113:1149-61.
11. Phillips JG, Martin KE, Bradshaw JL, Iansek R. Could bradykinesia in Parkinson's disease simply be compensation? *J Neurol* 1994; 241:439-47.
12. Isenberg C, Conrad B. Kinematic properties of slow arm movements in Parkinson's disease. *J Neurol* 1994; 241:323-30.
13. Sheridan MR, Flowers KA, Hurrell J. Programming and execution of movement in Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110:1247-71.
14. Teasdale N, Phillips J, Stelmach GE. Temporal movement control in patients with Parkinson's disease. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:862-8.
15. Beppu H, Suda M, Tanaka R. Analysis of cerebellar motor disorders by visually guided elbow tracking movement. *Brain* 1984; 107:787-809.
16. Berardelli A, Hallett M, Rothwell JC, et al. Single-joint rapid arm movements in normal subjects in patients with motor disorders. *Brain* 1996; 119:661-74.
17. Topka H, Konczyk J, Dichgans J. Coordination of multi-joint arm movement in cerebellar ataxia: Analysis of hand and angular kinematics. *Exp Brain Res* 1998; 119:483-92.
18. Goodkin HP, Keating JG, Martin TA, Thach WT. Preserved simple and impaired compound movement after infarction in the territory of the superior cerebellar artery. *Can J Neurol Sci* 1993; 20(Suppl):93-104.
19. Massaquoi SG, Hallett M. Kinematics of initiating a two-joint arm movement in patients with cerebellar ataxia. *Can J Neurol Sci* 1996; 23:3-14.

COMPUTERIZED METHOD FOR ARM MOVEMENT ASSESSMENT IN PARKINSON'S DISEASE AND CEREBELLAR SYNDROME PATIENTS

Olivera ĐORĐEVIĆ¹, Mirjana B. POPOVIĆ^{2,3}, Vladimir KOSTIĆ^{4,5}

¹Clinic of Rehabilitation „Dr. Miroslav Zotović“, Belgrade; ²Center for Multidisciplinary Studies, Belgrade University, Belgrade;

³Center for Sensory Motor Interaction, Aalborg University, Denmark; ⁴Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

⁵School of Medicine, Belgrade University

BACKGROUND

In clinical setting, the symptoms of the impaired motor behavior in patients with different neurological diseases are identified by classical tests incorporated in clinical neurological examination. New computerized methods for objective motor assessment have been recently suggested in the literature.

We developed computerized method for assessment and evaluation of arm movement in patients with Parkinson's disease (PD) in early phase and in patients with cerebellar syndrome. Method is based on automatic acquisition of hand coordinates during drawing of line and circle, and off-line analysis of kinematic parameters (time duration, path length, mean and maximal velocity, velocity profile, and precision). Clinical application is in recognition and follow-up of the impaired kinematic parameters, specific for these two groups of patients.

AIM

We propose computerized method that consists of two motor tasks: Task 1- drawing a line defined with end points; and Task 2 – drawing a circle defined by referential model. The first task was rather simple with defined direction, and the second included continuous change of the direction that required permanent adjustment. The aim was to detect which kinematic parameters were particularly different in PD and in patients with cerebellar syndrome in relation to healthy controls, and then to apply this method as an additional instrument in clinical evaluation.

METHODS

Hand trajectories were assessed during simple self-paced 1) point-to-point movement-Task 1; and 2) circle-Task 2, by cordless magnetic mouse in a hand on digitizing board (Drawing board III, 305x457 mm, GTCO Cal Comp Inc). The subjects were seated in a relaxed manner on the chair adjusted to the table height, and instructed not to correct drawn line during performance of a task. The first session was for practicing the tests only, and in the next session, the subjects repeated 5 times each task. All sessions were videotaped with CCD camera. Testing included three groups: 10 Parkinsonian patients, 8 patients with cerebellar syndrome and 10 healthy controls, age matched, with not known neurologic motor or sensory disorders. Data were obtained using custom-made software written in C++, and stored in computer for further analysis. Data were

analyzed using the Excel (ver. 9.0) and MatLab (ver. 6.0). The following kinematic parameters were calculated: time duration, path length, mean and maximal velocity, velocity profile and precision, and then statistically processed. Generalized linear model was formed in SPSS 10.0.

RESULTS

The data from all subjects and from all trials for two tasks were first visually inspected. In the first task, PD patients significantly differed in relation to controls in the following parameters: mean and maximal velocity, while in the second task, time duration and mean velocity were significantly different. For patients with cerebellar syndrome in relation to controls, mean and maximal velocity, and path length were significantly different for the first task, while in the second task, path length. For the task to draw a line, both groups of patients had statistically smaller mean and maximal velocities in respect to controls, and for the drawing of a circle, none parameter was at the same time statistically different for both groups in regard to controls. Between the two groups of patients, the only statistically different kinematic parameter was the length of drawn line. The velocity profile for the same task was shown as characteristic for the three groups.

CONCLUSION

Identifying the abnormal kinetic parameters of hand movement as well as their correlation with classical clinical signs could be highly important in the process of patient's motor control status evaluation, and could enable better understanding of the course and prognosis of specific pathological entity.

Key words: idiopathic Parkinson's disease, cerebellar syndrome, kinematics, drawing, line, circle

Mirjana POPOVIĆ
Centar za multidisciplinarne studije
Univerziteta u Beogradu
Kneza Višeslava 1, 11030 Beograd
Poštanski fah 33
Tel: 011 305 6810, 011 207 8465
E-mail: mpo@ibbi.ibiss.bg.ac.yu

ЦРТЕЖ ЉУДСКЕ ФИГУРЕ У ИСТРАЖИВАЊУ ПСИХОПАТОЛОШКОГ СТАЊА КОД ИЗБЕГЛИЦА И ТЕЛЕСНО ТРАУМАТИЗОВАНИХ ОСОБА

Петар ОПАЛИЋ

Филозофски факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Тест Махверове прилагођен је у овом истраживању за испитивање осам клиничких обележја – пет дијагностичких категорија (неуроza, депресија, шизофренија, психоорганично обољење и алкохолизам), две црте личности (параноидност и агресивност) и једног симптома (моторни дефицит) – преко графичких обележја цртежа људске фигуре. Тестиран је 201 испитаник: 109 избеглица из колективног смештаја у Крњачи, 31 телесно повређени болесник са Клинике за ортопедију Клиничког центра Србије у Београду и 61 испитаник из Београда који није имао трауму. Код испитаника све три групе утврђено је да су се од 24 обележја на цртежу људске фигуре статистички значајно издвојили задебљана линија људске фигуре и нејасна средња линија људске фигуре, као и недостатак руке и ноге на цртежу у групи соматски повређених испитаника, што је потврдило претпоставку да се помоћу овог инструмента могу уочити пројективни аспекти поремећаја доживљаја телесне схеме. Од осам клиничких обележја статистички значајно су издвојени симптом моторног дефицита у групи телесно повређених испитаника и агресивност (као црта личности) у групи избеглица.

Кључне речи: цртеж људске фигуре (Махвер-тест), избеглице, соматски трауматизоване особе, телесна схема, дијагностичке категорије

УВОД

Истраживања последица трауме темеље се, у већини случајева, на резултатима добијеним помоћу инструмената психометријског типа (упитник, интервју) или су резултат клиничког испитивања (аутоанамнезе или хетероанамнезе, односно биографије испитаника). Када је у питању први приступ, постоји истраживање спроведено 2001. године у групи телесно, односно ментално трауматизованих особа [1].

Коришћење теста Махверове [2], или цртежа људске фигуре, у овој студији треба да омогући „омекшавање” и квалитативно обогаћивање резултата добијених применом квантитативних метода испитивања психичког стања код особа помоћу психометријских инструмената. Хеуристичко подручје на које се односи овај метод у испитивању психичког стања унесређених особа јесте, пре свега, несвесна моторичка или графомоторна експресија психичког стања, тешко доступна експлорацији путем других, вербалних или симболичких, инструмената испитивања, који су, како с правом истичу психоаналитичари, под већом цензуром свесних садржаја психе и друштвено очекиваних одговора.

ЦИЉ РАДА

Општи циљ овог истраживања је утврђивање сличности и разлика у евентуалном психопатолошком реаговању на трауму, односно на несрећу која је изазвана, с једне стране, избегличком ситуацијом а, с друге, соматским повређивањем испитаника, у једној специфичној графичкој пројективној визури – путем цртежа људске фигуре.

Хипотезе истраживања

У вези с овим општим циљем су и специфични циљеви, а са њиме и хипотезе истраживања. Оне гласе:

1. Утврђивање специфичности утицаја избегличке ситуације и телесне трауме на ликовне, тј. пројективне, аспекте цртежа људске фигуре, властите у првом реду. Очекује се, наиме, већи степен општих психопатолошких обележја на цртежу код телесно трауматизованих особа и избеглица у односу на исте особине цртежа нетрауматизованих испитаника.

2. Потврђивање евентуалних разлика у резултатима примене теста Махверове код избеглица и телесно повређених особа у ужем клиничком смислу. При том, очекујемо да у групи избеглица буде више психичких поремећаја јасно профилисаних у дијагностичком смислу, а код телесно повређених особа више симптома психичких поремећаја везаних за доживљај телесне схеме.

3. Провера утицаја социодемографских обележја испитаника (пол, старост, брачно стање, породичност) на евентуалне разлике у обележјима цртежа људске фигуре, која су везана за психопатолошко стање испитаника. Претпоставка је, наиме, да жене и старији испитаници, као и мање образовани људи и самци реагују са више клиничких обележја психичког поремећаја на цртежу људске фигуре, него њихови опоненти у социодемографском смислу.

4. Установљење утицаја доживљаја телесне трауме на обележја графичке процене тела, тј. на телесну схему (*body image* – слика доживљаја сопственог тела) соматски повређених испитаника. Претпостављамо, наиме, видљивије и значајније трагове графичког присуства психичке дезинтеграције на оним

деловима цртежа људске фигуре који, непосредно или симболички, изражавају повређени део тела соматско трауматизованих испитаника.

МЕТОД РАДА

Инструмент истраживања, Маховер-тест

Иако помало застарео, тест Маховерове (*Machover*) [2], или цртеж људске фигуре, био је главни инструмент овог истраживања, а служио је за процену неких теже ухватљивих аспеката психичког стања испитаника. Мисли се, превасходно, на несвесне слојеве душевног живота, који је у вези са ликовним, односно изразним (спонтаним) или аутентичним понашањем испитаника уопште. Инструмент је уз то, како истиче Бергер (*Berger*) [3], релативно једноставан, неоптерећујући и тест који се брзо попуњава, мада може да изражава и актуелне потребе, па и међуљудске конфликти испитаника.

У процени цртежа уважавају се обележја као што су величина, симетричност, дебљина и континуитет линије, која су претежно ликовне природе. Такође се вреднују и особености које су у вези са тзв. упадљивошћу цртежа, као што су изостанак делова тела, брисање, поправљање, сенчење или бизарност цртежа људске фигуре. С обзиром на то да као ретко који инструмент изражава и целину доживљаја телесне схеме испитаника, овај инструмент је погодан и за утврђивање одлика телесних граница ега самог испитаника [4]. Када је последњи аспект овог инструмента у питању, вероватно се мисли на, психоаналитички речено, промену правца инвестирања енергије либида у смеру повређеног, односно оболелог органа, будући да је тај процес уско везан са одржањем психичког интегритета испитаника. Психоаналитичари са доста аргумената тврде да „ликовно изражавање психички оболелих особа представља покушај реституције и заустављања даље регресије ега” [5]. Тако овај инструмент индиректно испитује и степен психосексуалног развоја испитаника, на чему је инсистирала и његова ауторка.

У складу с властитим теоријским опредељењима [6, 7], у тумачењу резултата теста Маховерове ослањаћемо се на психоанализу, „надопуњујући” је, када се за то укаже потреба, егзистенцијалистичким теоријским интерпретацијама. Ово ће се односити на процену детаља цртежа, као и на утисак о општој структури личности. Када су у питању ови аспекти процене, потребно је поменути неке егзистенцијално-аналитичке интерпретације цртежа људске фигуре које се намећу већ на први поглед. Тако је, рецимо, цртеж главе основа за процену интелектуалних аспирација и рационалне контроле испитаника, цртеж очију материјал за процену односа испитаника према свету, нарочито за његов начин доживљавања социјалне средине, цртеж ушију за регистрацију доживљаја околине према испитанику итд.

Неки истраживачи који су користили овај инструмент тврде да су формална графичка решења на цртежу у директно сразмерном односу с афективном стабилношћу испитаника [8]. „Емоционално поре-

мећена личност има релативно нетачну перцепцију света, јер је то опажање ‘инвестирано’ њеним искуствима, осећањима, потребама и ставовима”, пише Љ. Стојановић [9]. По њеном мишљењу, постоји суштинска подударност у обележју цртежа нацртаних у временској серији једног те истог испитаника. Ова особина обезбеђује Маховер-тесту, између осталог, преко потребну поузданост.

Некад је овај тест био саставни део готово свих психолошких батерија клиничког испитивања [10]. Разлог зашто то више није лежи вероватно и у његовим недостацима (релативни субјективизам условљен психичком динамиком процењивача, дескриптивност, односно тешкоће у квантификовању графичких резултата испитивања и релативна зависност резултата истраживања од других података о испитанику). Тест цртежа људске фигуре успешно је примењиван код нас [4, 10-13], као и у свету [14, 15] у последњих двадесетак година. Истраживачима је послужио, пре свега, за утврђивање нијанси процене дубљих психичких слојева испитаника, најчешће код деце.

На тесту Маховерове се пројектује доживљај себе у целини, чак и када се испитанику постави универзални задатак да нацрта људску фигуру. Приликом спровођења овог теста у нашој студији постављена су два конкретна задатка: „Нацртајте фигуру мушкарца” и „Нацртајте фигуру жене”. Испитаник је требало да нацрта фигуру на посебној страни листа формата А4, а да му, при том, нису дата било каква упутства о начину извођења теста. На крају је процењивана само фигура која је била истог пола као и испитаник.

У овом истраживању определили смо се за графичке садржаје са овог теста који су резултат избора из неколико извора: најпре из елемената текста ауторке овог метода из њеног рада „Пројекција личности у цртежу људске фигуре” [2], а затим из елемената каснијих обрада истог инструмента неких других аутора [3, 12]. Издвојили смо 16 обележја цртежа људске фигуре опште природе која указују на потенцијално измењен психички статус испитаника. Реч је о: нетипичној форми цртежа, бизарном или неоубичајеном садржају цртежа, неконтинуитету или прекиду линије фигуре, задебљаној линији, упадљивој непропорционалности појединих делова тела фигуре, затим децентрисаности цртежа у односу на папир (цртеж на рубу папира), потом о фигури нацртаној у неравнотежи, наглашеној асиметричности фигуре, нејасној средњој линији фигуре човека, приљубљеним екстремитетима (ноге или руке), недостатку руке или ноге, осенчењу цртежа, изразито великој фигури човека, фигури без шака или стопала и, на крају, о нацртаним прстима на рукама или ногама. Нека од наведених обележја израз су опште несигурности или неуротичности (неравнотежа фигуре, нејасна средња линија фигуре, приљубљене руке или ноге, осенчен цртеж, задебљана линија или неконтинуитет линије фигуре и слично), друга су, по правилу, израз депресивности (недостатак руке или ноге, односно шаке или стопала, натпросечно мала фигура или фигура на рубу папира) или органских промена на мозгу (телесна непропорционалност и недостатак делова тела или целих екстремитета). Нека друга обележја цртежа

указују само на црте личности, као што су агресивност (прсти на екстремитетима), параноидност (екстремно велики цртеж са наглашеним очима и ушима) или, пак, на шизофренију као обољење (бизаран цртеж са доста необичних детаља, конфузија анфас-профил). Које год обележје цртежа да је у питању, кад се извуче из контекста са другим обележјима, губи на својој клиничкој убедљивости. Ово нарочито треба имати на уму будући да на особине цртежа људске фигуре утиче и склоност, односно способност ликовног изражавања испитаника, што су не тако ретко испитаници вербализовали и на тесту.

У другом кораку избора обележја цртежа људске фигуре издвојили смо осам клиничких обележја за која је везан различити број специфичних графичких одлика цртежа људске фигуре. Нису, међутим, унесена обележја цртежа која се понављају у два или више клиничка ентитета (мада су у првој верзији методолошке припреме издвајана и таква обележја). Када су у питању клиничке одлике, реч је о шест дијагноза препознатљивих на цртежу људске фигуре (неуроza, депресија, шизофренија, параноја, органска обољења и алкохолизам), о две црте личности (параноидност и агресивност) и о једном симптому (моторни дефицит). Од Бергера [3], којег је у том смислу парафразирала и Л. Крон [12], преузели смо следећа клиничка обележја, тј. дијагнозе, препознатљиве на цртежу људске фигуре: неуроza, депресија, шизофренија и органско обољење, као и црту параноидност. Њима смо, на основу властите процене и увида у литературу, додали још три клиничка обележја: дијагнозу „алкохолизам”, црту личности „агресивност” и симптом „моторни дефицит”.

У табели 1 су приказана специфична обележја цртежа везана за сваку од осам коначно изабраних клиничких обележја.

Нисмо посебно оцењивали начине на који су испитаници нацртали поједине делове тела (главу, делове лица, врат, екстремитете, труп), што је урадила К. Маховер [2], будући да смо после првог увида у начин ликовног изражавања испитаника уочили тенденцију стереотипизованог начина реаговања на тесту. Чини се да су испитаници тест доживели на донекле регресиван начин, као неку врсту непланираног, кратког домаћег задатка, сматрајући га, међу осталим инструментима, занимљивим, али мање важним делом испитивања.

У односу на оригиналну верзију Маховер-теста занемарили смо строго психоаналитичке интерпретације цртежа (регресија, кастрација и слично), као и неке друге формалне аспекте цртежа (тема акције, редослед или перспектива цртежа) који су за наше истраживање били небитни. Прихватили смо сва она обележја овог инструмента која се односе на експлорацију општег менталног здравља, пре свега на потенцијалну дијагнозу психичког стања испитаника.

Испитаници

Истраживање је спроведено на 201 испитанику. Експерименталну групу чинило је 140 испитаника, међу којима је било 109 избеглица смештених у ко-

лективном смештају „Крњача” крај Београда, и то у бившим радничким баракама у којима је у једној просторији средње величине живела цела породица, а санитарије су биле заједничке за десетак породица. Други део експерименталне групе чинио је 31 соматски трауматизовани испитаник. Сви су били болесници на Клиници за ортопедију Клиничког центра Србије у Београду, а лечени су крајем деведесетих година 20. века. Испитаници контролне групе, коју је чинио 61 испитаник, становник Београда из истог временског периода, били су, по социодемографским обележјима, испитаницима експерименталне групе (Табела 2).

Статистичка обрада података

Примењен је поступак рачунања статистичке значајности разлика присуства сваке од 24 испитиване варијабле између три групе испитаника: избеглица, соматски трауматизованих и испитаника контролне групе без трауме. Реч је о рачунању статистичких значајности разлика у присуству једне од дванаест општих психо(пато)лошких обележја цртежа људске фигуре, као и осам клиничких обележја у три наведене основне групе испитаника. С обзиром на природу узрока, у ту сврху примењен је χ^2 -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Општа обележја цртежа људске фигуре која указују на потенцијалну психичку дезинтеграцију испитаника

У табели 3 су приказана само општа обележја цртежа људске фигуре која су статистички значајно међусобно диференцирала избеглице, соматски трауматизоване и нетрауматизоване испитанике.

Клиничка обележја цртежа људске фигуре

Од осам специфичних клиничких обележја (дијагнозе: неуроza, депресија, шизофренија, органско оштећење; црте личности: параноидност и агресивност; симптом: моторни дефицит) која смо испитивали на цртежу људске фигуре, само су два статистички значајно диференцирала одговоре три групе испитаника: симптом моторног дефицита и агресивност, као црта личности. Резултати овог испитивања приказани су у табели 4.

Обележја цртежа људске фигуре која илуструју значајне психопатолошке карактеристике испитаника

Ради бољег разумевања резултата претходног квантитативног истраживања помоћу теста Маховерове, изложени су цртежи појединих испитаника, те је сликом илустрована суштина резултата статистичког истраживања (Цртежи 1-5). Реч је о обележјима

ТАБЕЛА 1. Клиничка обележја на цртежу људске фигуре.
TABLE 1. Clinical features in the human figure drawing.

Клиничка обележја Clinical features		Графичка обележја цртежа Graphical features of the drawing
Дијагностичка категорија Diagnostic category	Неуроза (општа, анксиозна, хистеришна и опсесивна) Neurosis (general, anxious, hysterical and obsessive)	фигура у углу или на рубу папира figure drawn in the corner or very close to paper edge mala figura small figure цртеж са пуно детаља drawing with many details око као дугме eye resembling to button слаба линија цртежа weak figure line испрекидана линија цртежа discontinued line of the drawing
	Депресија Depression	ситна фигура fragile figure фигура са мало детаља figure with few details глава без уста head without mouth седећа или лежећа фигура sitting or lying figure фигура на доњем рубу папира figure at the bottom edge of the paper
	Схизофренија Schizophrenia	танка фигура thin figure конфузија анфаса и профила confusion of en face and profile непропорционални детаљи фигуре disproportional figure details видљивост унутрашњих органа visibility of internal organs граница тела прекинута body limit discontinued
	Психоорганска обољења Psycho-organic disorders	дрхтава линија цртежа trembling line of the drawing лице без црта face without features труп поједностављен или недостаје trunk simplified or absent "Чича-Глиша" human figure as drawn by pre-school children цртеж алкав, мрљав или неуредан drawing is sloppy, spotty or untidy
	Алкохолизам Alcoholism	здепасто тело square-built body линије цртежа нејасне unclear lines of the drawing
Црте личности Personality features	Параноидност Paranoid feature	увећана фигура enlarged figure уво појединачно наглашено ear over-emphasized only око појединачно наглашено eye over-emphasized only писани коментар уз цртеж written comment follows the drawing
	Агресивност Aggressiveness	понављање детаља repetition of details стиснуте песнице tightly closed fists зуби на цртежу teeth on the drawing прсти на екстремитетима fingers on the extremities
Симптоми Symptoms	Моторни дефицит Motor deficiency	упадљиво нацртане руке strikingly drawn arms недостатак руке absence of an arm упадљиво нацртане ноге strikingly drawn legs недостатак ноге absence of a leg

ТАБЕЛА 2. Социодемографска обележја испитаника после примене Маховер-теста.
TABLE 2. Sociodemographic features of the sample investigated by Machover Test.

Социодемографско обележје Sociodemographic feature		Група испитаника Group of subjects							
		Експериментална група Experimental group				Контролна група Control group		Укупно Total	
		Избеглице Refugees		Соматски трауматизоване особе Somatically traumatized persons					
				f	%	f	%	f	%
Пол Sex	Мушки Male	56	51.4	20	64.5	30	49.0	106	53.0
	Женски Female	53	48.6	11	35.5	31	51.0	95	47.0
Старост Age	До 20 година 20 years and younger	11	10.1	9	29.0	4	6.5	24	11.9
	21-30 година 21-30 years	23	21.1	8	25.8	27	44.3	58	28.9
	31-50 година 31-50 years	34	31.2	5	16.2	10	16.4	49	24.4
	Више од 50 година 50 years and over	41	37.6	9	29.0	20	32.8	70	34.8
Брачно стање Marital status	У браку Married	73	67.0	17	54.8	29	47.5	119	59.2
	Ван брака Not married	36	33.0	14	45.2	32	52.5	82	40.8
Породичност Family status	Самац Living alone	12	11.0	13	41.9	20	32.8	45	22.4
	Несамцац Living with partner/ family member	97	89.0	18	58.1	41	67.2	156	77.6
Образовање Education	Основна школа Elementary	21	19.3	14	45.2	8	13.1	43	21.4
	Средња школа Secondary	70	64.2	9	29.0	27	44.3	106	52.7
	Виша и висока стручна спрема College and university degree	18	16.5	8	25.8	26	42.6	52	25.9

ТАБЕЛА 3. Општа психопатолошка обележја цртежа људске фигуре у групи соматски трауматизованих испитаника.
TABLE 3. General psychopathological features of the human figure drawing in the group of somatically traumatised subjects.

Опште психопатолошко обележје цртежа људске фигуре General psychopathological feature of the human figure drawing	Фреквенције и проценти присуства обележја цртежа у испитиваним групама Frequencies and percentage of drawing features in tested groups						Број степенa слободе Freedom degree	Вредно- сти χ^2 Values of χ^2	Степен статистичке значајности Degree of statistical significance
	Избеглице Refugees		Соматски трауматизоване особе Somatically traumatized persons		Нетраумати- зоване особе Non-traumatized persons				
			f	%	f	%			
Задебљана линија цртежа Thickened line of the drawing	19	17.4	13	41.9	21	34.4	2	10.39	0.05
Нејасна средња линија цртежа Unclear medium line of the drawing	13	11.9	6	19.4	0	0	2	10.69	0.05
Недостатак руке или ноге Absence of an arm or a leg	20	18.3	7	22.6	0	0	2	13.96	0.01

цртежа људске фигуре који се односе на општа (најчешће неуротична) психопатолошка обележја, која су најприсутнија у групи соматских трауматизованих испитаника.

ДИСКУСИЈА

Као што се види из табеле 3, свега три од 16 општих обележја статистички су значајно присутнији

у једној од три групе испитаника. Обележје „нејасна средња линија цртежа” се значајно издваја код испитаника групе соматски трауматизованих особа. Ово обележје припада домену општих, тј. релативно неодређених, неуротичних обележја цртежа људске фигуре. У егзистенцијалистичком смислу, нејасна средња линија цртежа у групи трауматизованих особа, нарочито телесно повређених, могла би се протумачити као слабљење просторног ослонаца, животни везаног за губитак унутрашње оријентације у односу

ТАБЕЛА 4. Клиничка обележја цртежа људске фигуре код три групе испитаника.
TABLE 4. Diagnostic features of the human figure drawing in three groups of subjects.

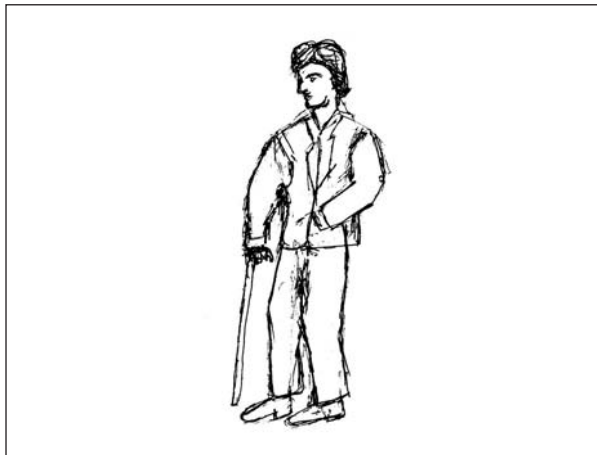
Клиничко обележје цртежа људске фигуре Clinical feature of the human figure drawing	Фреквенције и проценти присуства обележја цртежа у испитиваним групама Frequencies and percentage of the presence of features of the drawings in tested groups						Број степена слободе Freedom degree	Вредности χ^2 Values of χ^2	Степен статистичке значајности Degree of statistical significance
	Избеглице Refugees		Соматски трауматизоване особе Somatically traumatized persons		Нетрауматизоване особе Non-traumatized subjects				
	f	%	f	%	f	%			
Моторни дефицит Motor deficiency	7	6.4	5	16.1	1	1.6	2	7.13	0.05
Агресивност Aggressiveness	26	23.9	6	19.4	1	1.6	2	14.29	0.01

на доживљај целине тела. Другим речима, могла би да значи субјективни графички наговештај угроженог психичког интегритета испитаника.

Друго обележје је недостатак руке или ноге на цртежу људске фигуре, које је такође најприсутније у групи соматски трауматизованих особа. Оно је углавном последица стварног телесног губитка или

израз депресивног стања. У овом последњем случају, чини се, најчешће недостају шака или стопало. „Недостатак руке или ноге” је субјективни израз реално нарушене телесне схеме, па је разумљиво да се издваја у групи соматски повређених испитаника. Овај резултат представља графомоторни израз субјективног доживљаја физичког губитка дела тела, а, када су избеглице у питању, могуће и ликовни израз (депресивне) нарушености постојања, односно психичког интегритета испитаника уопште. Израз „недостатак руке или ноге” у ужем смислу може да представља егзистенцијални израз „закованости” за одређени простор, неку врсту непокретности у простору (губитка ноге), односно израз егзистенцијалног осујећења, тј. инхибиције у остварењу пројекта постојања (за испитанике који раде са повређеном руком а баве се мануелним занимањем или интелектуалци који на радном месту пишу).

Треће издвојено обележје цртежа је задебљана линија фигуре човека, која је статистички значајно најприсутнија такође у групи соматских трауматизованих испитаника. Ово обележје цртежа људске фигуре је интегришући елемент телесне схеме испитаника и, сасвим очекивано, уочен код оних чији је телесни интегритет непосредно угрожен (телесно повређене особе). Могућу улогу при том игра психички ме-



ЦРТЕЖ 1. Људска фигура са задебљаним линијама, која означава (као и сенчење или недостатак линије) угроженост телесне схеме, која се овим обележјем или негира, или наглашава. То је цртеж 43-годишњака који је повредио ногу.

DRAWING 1. Human figure with thickened lines, indicating (as well as shading or absence of line) jeopardised body scheme, which is by this feature either denied or emphasized. It is the drawing of a 43 year-old person with the injured leg.



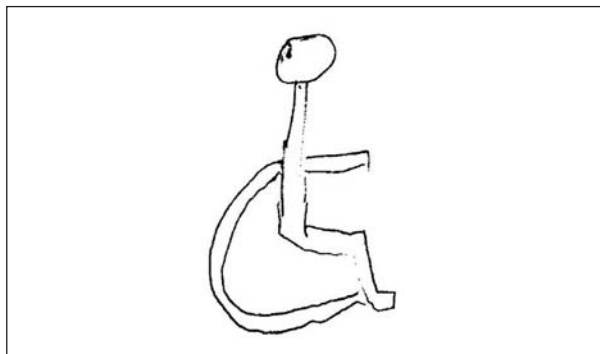
ЦРТЕЖ 2. Нејасна средња линија на цртежу рањеника који је повредио кичму и проглашен инвалидом прве категорије.

DRAWING 2. Unclear medium line on the drawing of a wounded subject with spinal injury, declared I category invalid.



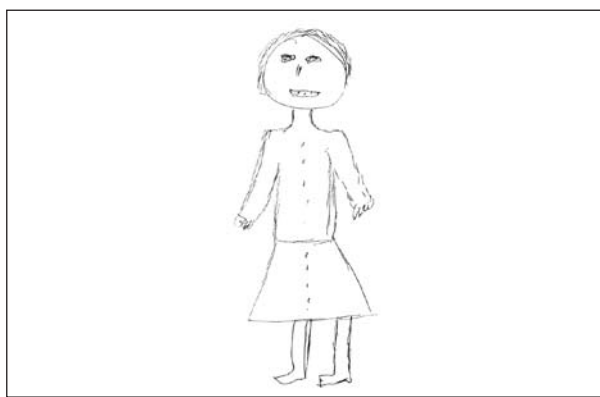
ЦРТЕЖ 3. Недостатак руке или ноге на цртежу непокретног рањеника из Републике Српске са дијагнозом „Paraplegia”.

DRAWING 3. Absence of an arm or a leg, drawing of a disabled soldier from the Republic of Srpska with diagnosis of „Paraplegia”.



ЦРТЕЖ 4. Моторни дефицит на цртежу 38-годишњег испитаника повређеног у саобраћајној несрећи, непокретног, леченог, са дијагнозом "Paraplegia".

DRAWING 4. Motor deficiency on the drawing of a 38-year-old subject injured in a traffic accident, disabled, diagnosed with "Paraplegia" and subsequently treated.



ЦРТЕЖ 5. Агресивност као црта личности на цртежу избеглице из Републике Српске Крајине којој је уништена сва имовина.

DRAWING 5. Aggressiveness as a personality feature on the drawing of a refugee from the Republic of Srpska Krajina, whose property was completely destroyed in war conflict.

ханизам наткомпензације (Адлеров израз), тј. додатне психичке инвестиције (психоаналитички речено) у границе управо угрожене телесности, као незаобилазне егзистенцијалије у очувању психичког интегритета испитаника.

Резимирајући, може се рећи да су се три општа психопатолошка обележја цртежа људске фигуре (од осам) – „задебљана линија цртежа“, „нејасна средња линија цртежа“ и „недостатак руке или ноге“ – статистички значајно издвојили у групи соматски трауматизованих испитаника, док су два од њих („нејасна линија цртежа“ и „недостатак руке или ноге“) затим најприсутнија у групи избеглица. Овај резултат говори у прилог претпоставци да је општа егзистенцијална угроженост, која је најприступачнија графичком ликовном испитивању, врло уско везана за деструкцију физичког интегритета постојања, затим за губитак имовине и присилну промену социјалног окружења, који су типични за избеглиштво.

Занимљиво је да је обележје „задебљана средња линија цртежа“, после соматски трауматизованих испитаника, најприсутније управо у групи нетрауматизованих особа. Овај резултат актуелизује питање да ли „задебљана линија цртежа“ изражава такође чврстину граница ега или је израз неуротичне потребе да се те границе истакну. Наведено обележје

је цртежа код телесно трауматизованих испитаника је, чини се, ипак одговор егзистенције на телесну дезинтеграцију, односно израз потребе да се границе тела баш онда кад су доведене у питање графички нагласе.

Као што се види из табеле 4, моторни дефицит је као симптом најприсутнији у групи соматски трауматизованих испитаника. То потврђује трећу хипотезу да је соматска траума, тачније, рањавање или повређивање у рату или миру, оставило последице на доживљај телесности, тј. телесне схеме, који је могуће уочити графичким путем. До сличних резултата дошао је и Узелац [4], испитујући болеснике са васкуларним можданим инсултом (хемипарезе) у односу на неуротичне и нормалне испитанике, уочивши да је 20% болесника са можданим ударом потпуно, а 40% делимично „усвојило“ моторни дефицит у властиту телесну схему. Његово тумачење, које је у основи психоаналитичко, каже да је трауматски шок изазван телесном траумом на неки начин преусмерио енергију либида у правцу оболелог органа, који током времена може да изазове различите (чак психопатолошке) преокупације болесним органом, са чиме се аутор рада слаже.

Занимљиво је да се ниједна од осталих психијатријских дијагноза (неуроза, депресија, шизофренија, алкохолизам, психичке последице органских обољења), као ни црта личности параноичност нису значајније издвојиле у групи трауматизованих испитаника (ни код избеглица, ни у групи телесно повређених особа).

Једино је агресивност, као актуелна црта личности, значајно најприсутнија у групи избеглица. Додатна или истраживања са другачијим приступом вероватно би пружила одговор на питање којег је порекла та агресивност, да ли је динарска насилност нашег националног карактера у питању [16], да ли облик моторног абреаговања (*acting-out*) у психоаналитичком смислу, да ли агресивност у оквиру (суб)депресивног реаговања, или нешто друго. Намеће се мишљење да је у питању потиснута агресивност избеглица (споља видљива као пасивност, повлачење и једва приметна озлојеђеност), која се открива помоћу оваквих пројективних техника. Није, међутим, искључено да се слични резултати не би добили и неким другим, непројективним психометријским инструментима, као што су то урадили наши истраживачи и добили сличан резултат [17, 18], те неки страшни аутори који су истраживали психичке последице дугорочног стреса [19].

Соматски трауматизовани испитаници, који се по заступљености црте (потиснуте) агресивности налазе на другом месту, вероватно су, због физичког хендикепа, били у ситуацији да зависе од других. Самим тим, били су упућени на додатну контролу агресивних импулса, који су се можда раније испољавали управо на моторичком плану, а сада још више актуелизовали ради нужности ограничења моторних покрета.

Код испитаника наше три групе овим методом није утврђено значајније присуство ни лакших психичких поремећаја (неурозе), нити тежих (шизофренија, алкохолизам, депресија).

ЗАКЉУЧАК

Тестом Махверове утврдили смо да су се код наших испитаника од 16 општих психопатолошких обележја цртежа људске фигуре значајно издвојила само три: задебљана линија цртежа, нејасна средња линија цртежа и недостатак руке или ноге, првенствено код телесно повређених особа у односу на избеглице и не-трауматизоване испитанике. Ови резултати упућују на потенцијале теста цртежа људске фигуре, чијом применом се могу уочити знаци поремећаја телесне схеме у графичком, односно пројективном смислу.

Примена Махвер-теста показала је статистички значајно издвајање само два клиничка обележја људске фигуре (од осам): симптома моторног дефицита код телесно повређених особа и црте агресивности код избеглица. Док први резултат указује на још један од утврђених знакова поремећаја доживљаја телесности, графички регистрована агресивност код избеглица указује на пројективне дијагностичке могућности овог инструмента.

Потврдило се да Махвер-тест преко графичке пројекције укупног психичког статуса може да укаже на неке знакове психичке измењености испитаника.

НАПОМЕНА

Рад је изложен на Конгресу лекара 21. века у Бања Луци 2003. године и објављен је у Зборнику радова поводом тог конгреса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Opalić P, Lešić A. Ispitivanje psihopatološkog stanja pacijenata sa povredama muskuloskeletnog sistema. Medicinska istraživanja 2001; 35(1):10-6.

2. Machover K. Personal projection in the drawing of the human figure. Springfield: Charles CT Publisher; 1965.
3. Berger J. Psihodijagnostika. Beograd: Nolit; 1984.
4. Uzelac U. Projekcija prihvaćenosti motornog deficita na Mahover tehnici. Kliničke sveske 1973; (1-2):23-32.
5. Erić Lj. Psihoanaliza i psihopatologija likovnog izraza. Beograd: Institut za mentalno zdravlje; 2000.
6. Opalić P. Egzistencijalistička psihoterapija. Beograd: Nolit; 1988.
7. Opalić P. Zur Gruppenpsychotherapie Forschung. Giessen: Psychosozial V; 1999.
8. Pražić B. Crtež kao prilog dijagnostici u psihijatriji. Anali Kliničke bolnice „Dr M. Stojanović“ 1971; 10:9.
9. Stojanović Lj. Primena projektivnih crteža u kliničkim uslovima. Kliničke sveske 1973; (1-2):3-7.
10. Todorović J. Evaluacija crteža ljudske figure kao testa ličnosti u odnosu na pristup i iskustvo [magistarski rad]. Beograd: Filozofski fakultet; 1973.
11. Marković A. Ekspresivni pokreti, grafomotorna produkcija i crtež ljudske figure. Kliničke sveske 1973; (1-2):11-8.
12. Kron L. Kainov greh – psihološka tipologija ubica. Beograd: Prometej – Institut za kriminološka i sociološka istraživanja; 1993.
13. Jovanović R, Đurović S. Problemi socijalizacije ranjenika i psihosocijalni aspekti ranjavanja. U: Preradović M, Raičević R, Špirić Ž, urednici. Sedamdeset godina Vojne psihijatrijske službe. Beograd: Javno preduzeće PTT Srbije; 2002; p.98-102.
14. Schilder P. The image and appearance of the human body. New York: International University Press; 1950.
15. Clément JP, Marchan F, Boyon D, Monti P, Léger M-M, Derouesné Ch. Utilization of the draw a person test in the elderly. Int Psychogeriatr 1996; 8(3):349-64.
16. Cvijić J. Balkansko poluostrvo i južnoslovenski narodi. Beograd: SANU, Književne novine, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1987.
17. Čavić T. Izbeglice u kolektivnom smeštaju. U: Vlajković J, Srna J, Kondić K, Popović M. Psihologija izbeglištva. Beograd: IP „Žarko Albulj“; 2000. p.129-38.
18. Nikolić-Balkoski G, Leposavić Lj, Duišin D, Milovanović S, Lasković N. Problem mentalnog zdravlja i bolesti starih u izbeglištvu. U: Marić J, urednik. Mentalno zdravlje izbeglog, raseljelog i prognanog stanovništva. Beograd: Institut za psihijatriju KCS; 2002. p.97-103.
19. Hume F, Summerfield D. After the war in Nicaragua: A psychosocial study of war wounded ex-combatants. Medicine and War 1994; 10:4-25.

HUMAN FIGURE TEST IN THE RESEARCH OF PSYCHOPATHOLOGICAL STATE OF REFUGEES AND SOMATICALLY TRAUMATIZED

Petar OPALIĆ

Faculty of Philosophy, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

Machover Human Figure Test was used to investigate eight clinical features in five diagnostic categories (neurosis, depression, schizophrenia, paranoid feature and aggressiveness) and one symptom (motor deficiency) through graphical features of human figure drawing. The test involved 201 subjects, out of whom 109 were refugees from refugee camp in Krnjača, 31 somatically traumatized patients from the Orthopedic Clinic, Clinical Center of Serbia, Belgrade, and 61 subjects from Belgrade denying any traumatic experience whatsoever. The following was determined in three tested sub-groups:

– Out of general psychopathological features, “thickened line of the drawing”, “unclear medium line of the drawing” and “absence of an arm or a leg” were significantly most frequent in the group of somatically traumatized subjects, thus support-

ing the hypothesis that Machover Test examined projective aspects of disorder of the body scheme experience.

– Out of eight diagnostic categories, only “motor deficiency” was significantly different – of course, in the group of somatically traumatized subjects, while “aggressiveness” was different in the group of refugees.

Key words: Human Figure Test (Machover Test), refugees, somatically traumatized, body scheme, diagnostic categories

Petar OPALIĆ

Filozofski fakultet

Čika Ljubina 20, 11000 Beograd

Tel: 011 3307 500

E-mail: popalic@f.bg.ac.yu

ФАКТОРИ РИЗИКА МОРТАЛИТЕТА КОД ПРЕМАТУРНЕ НОВОРОЂЕНЧАДИ СА РЕСПИРАЦИОНИМ ДИСТРЕС СИНДРОМОМ ЛЕЧЕНИХ МЕХАНИЧКОМ ВЕНТИЛАЦИЈОМ

Душко ФИДАНОВСКИ, Владислав МИЛЕВ, Александар САЈКОВСКИ, Антони ХРИСТОВСКИ, Аспасија СОФИЈАНОВА, Љиљана КОЈИЋ, Мица КИМОВСКА

Одељење за интензивну терапију, Клиника за деце болести, Клинички центар, Скопље, Македонија

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ рада је био да се утврде фактори ризика морталитета код прематурне новорођенчади са респирационим дистрес синдромом (*RDS*) лечених механичком вентилацијом. Испитано је 126 прематурне новорођенчади гестацијске старости од 31,7 недеља (31,1-32,2; 95% *CI*) и тежине на рођењу од 1684,6 грама (1578,4-1790,8; 95% *CI*), који су лечени на Одељењу за интензивну терапију Клинике за деце болести у Скопљу, са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS*, код којих је била потребна интубација и механичка вентилација. Синтетски или природни препарат сурфактанта је употребљен у лечењу 83 новорођенчета (65%). Евалуиране су основне одлике, исход лечења и фактори ризика морталитета код новорођенчади с овим обољењем. Од 126 лечене новорођенчади, умрло је 74 беба (58%), а морталитет је био највиши код новорођенчади тежине до 1500 g (76%). Метод логистичке регресије показао је да су фактори који значајно повећавају ризик од смрти тежина на рођењу до 1500 g ($p < 0,0001$), вентилациони индекс (VI) $\leq 0,2$ mm Hg ($p = 0,008$) и тзв. синдром губитка ваздуха (*air-leak syndrome*) ($p = 0,01$). Бронхопулмонална дисплазија (*BPD*) је компликација која је у вези са преживљавањем новорођенчади ($p = 0,001$). Упркос примени савремених терапијских поступака, смртност новорођенчади оболелих од *RDS* (а самим тим и њихова потреба за интензивном терапијом) у Македонији је и даље врло висока. Предузимањем одговарајућих мера за смањење прематуритета, као и даљим развијањем Службе за неонатусну интензивну негу свакако ће се допринети смањењу смртности код новорођенчади оболеле од тешког облика *RDS*.

Кључне речи: новорођенчад, респирациони дистрес синдром, фактори ризика, морталитет

УВОД

Респирациони дистрес синдром (*RDS*) је један од најчешћих узрока респирационе инсуфицијенције и потребе за механичком вентилацијом код новорођенчади [1]. Ово обољење је такође најчешћи узрок смрти или појаве тешких компликација код прематурне новорођенчади [2, 3].

Пренатусна употреба кортикостероидних лекова и постнатусна примена различитих препарата сурфактанта довела је до смањења инциденције и тежине *RDS* и повећања процента преживљавања новорођенчади, посебно оних са веома малом (*very low body weight* – *VLBW*) и екстремно малом (*extremely low body weight* – *ELBW*) тежином на рођењу [4, 5]. Нови режими механичке вентилације (*PTV*, *PSVG*, *HFOV*) и примена вентилације азот-оксидом (*NO*) и вентилације течномшћу додатно побољшавају исход лечења и редукују тешки морбидитет, бронхопулмоналну дисплазију (*BPD*) и различите облике тзв. синдрома губитка ваздуха (*air-leak sy*) код новорођенчади са *RDS* [6, 7].

За разлику од развијених земаља, у земљама у развоју нема довољно података о инциденцији *RDS*, посебно о заступљености *RDS* у укупном морбидитету и морталитету код новорођенчади. То је, највероватније, резултат неадекватног евидентирања, проблема дијагностиковања *RDS* и кратког преживљавања ове новорођенчади.

У поређењу са развијеним земљама, у земљама у развоју, упркос примени савремених начина лечења ове новорођенчади, проценат компликација и морталитета од неонатусног *RDS* је далеко већи. Прежи-

вљавање новорођенчади са *RDS* и потребом за механичком вентилацијом је од 25%, код новорођенчад са тежином мањом од 1000 g, до 53%, код новорођенчади са тежином већом од 2500 g [8]. Информације о узроцима високог морталитета новорођенчади са *RDS* у земљама у развоју су ограничене. Перинатусни фактори ризика, ограничена средства за неонатусну интензивну негу и други превентивни фактори су главни узроци неонатусног морталитета [9, 10].

Одељење за интензивну терапију Клинике за деце болести у Скопљу је установа терцијарног типа, која је јединствени центар у Македонији за хоспитализацију и лечење тешко болесне деце и новорођенчади. Располаже са 16 места за интензивну терапију, од којих је десет намењено лечењу новорођенчади. Од 1995. године примењује се вентилација позитивним притиском (*PPV*), а од 1996. за лечење *RDS* повремено су на располагању синтетски или природни препарати сурфактанта. Године 2001. уведен је организовани сервис за хитан транспорт новорођенчади којима је потребна интензивна нега, који располаже одговарајућом опремом и едукованим тимом лекара.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се одреди инциденција тешког облика *RDS* код прематурне новорођенчади, утврде основне одлике новорођенчади са *RDS*, исход лечења и фактори ризика за морталитет новорођенчади с овим обољењем.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1996. до 2003. године, од 1.722 новорођенчета хоспитализована на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу, код 693 (40,2%) је дијагностикован *RDS*. Од тога, код 210 новорођенчади са *RDS* (30,3%) биле су потребне интубација и механичка вентилација позитивним притиском, а 126 новорођенчади (код 83 новорођенчета примењен је и сурфактант; 65,8%) испуњавало је критеријуме потребне за укључивање у студију.

Испитано је 126 прематурне новорођенчади са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS* код којих је била потребна механичка вентилација. Највећи број новорођенчади (80; 63,4%) је пренесен из два породицишта терцијарног нивоа у Скопљу, а остала су доведена из већих породицишта секундарног нивоа из других градова у земљи. Средња гестацијска старост (ГС) била је $31,5 \pm 2,5$ недеља, а средња порођајна тежина (ПТ) 1663 ± 489 g.

Критеријуми за одабир испитаника за ову студију били су: прематурна новорођенчад (рођена пре 37. недеље); знаци респирационог дистреса (цијаноза, тахипнеја, диспнеја, јечење) непосредно после рађања; типичан рендгенолошки налаз за *RDS* било ког степена (по Едвардсу) [11]; потреба за интубацијом и механичком вентилацијом уз $FiO_2 > 0,4$; примењен сурфактант у прва 24 часа после рођења.

Новорођенчад са тешким урођеним манама срца, са другим урођеним аномалијама или са тешким облицима интракранијалне хеморагије – веће од II степена по Папили (*Pappile*) [12] – била су искључена из студије.

Надгледање новорођенчади са *RDS* на Одељењу за интензивну терапију Клинике за дечје болести у Скопљу базира се на стандардним протоколима са посебним освртом на терморегулацију, оксигенотерапију овлаженим и загрејаним кисеоником, минималној манипулацији и неинвазивном кардиореспирационом мониторингу. Код све новорођенчади била је примењена механичка вентилација, лимитирана притиском и временски циклирана.

Критеријуми за ендотрахејску интубацију и механичку вентилацију били су клиничка слика респирационог дистреса и потреба за оксигенотерапијом уз $FiO_2 > 0,4$ и гасне анализе крви са вредностима $pH < 7,25$, $paCO_2 > 6$ kPa и $paO_2 < 8$ kPa. Синхронизована интермитентна механичка вентилација позитивним притиском (*SIPPV*) била је примењена на почетку лечења код сваког новорођенчета са следећим параметрима: *F* (респирациона фреквенција) 60 респирација у минути, *PIP* (максимални инспираторни притисак) 20-25 cm H₂O, *I:E* (однос инспиријум–експиријум) 1:2, FiO_2 (фракција инспирираног кисеоника) 0,4-1, *Tinsp* (време инспиријума) 0,2-0,3 секунде. Даље промене параметара механичке вентилације биле су прављене према клиничкој слици и гасним анализама крви новорођенчади.

Код новорођенчади са клиничким и рендгенолошким знацима *RDS* код којих је била потребна механичка вентилација уз $FiO_2 > 0,4$, више од четири часа примењивао се синтетски (*Exosurf*) или природни (*Survanta*) препарат сурфактанта (највише две дозе).

Код 43 новорођенчета са *RDS* (34%) није примењен сурфактант јер препарата у датом периоду није било.

За добијање основних перинатусних података о мајкама и новорођенчади коришћене су акушерске историје, а за израду основних биохемијских и микробиолошких анализа коришћена је артеријска и капиларна крв новорођенчади.

Додатна испитивања, као што су рендгенографија плућа и ултрасонографска снимања кардиоваскуларног система и централног нервног система, урађена су према потребама лечења.

Дефиниције

Артеријско-алвеоларни однос парцијалног притиска кисеоника ($a/A O_2$), вентилациони индекс (*VI*) и други респирациони параметри (FiO_2 , *MAP* – средњи притисак дисајних путева, *PIP* и др.) бележени су приликом пријема у болницу, као и у даљем току лечења новорођенчади. Однос $a/A O_2$ израчунат је као однос вредности paO_2 (парцијалног притиска кисеоника) и AO_2 (алвеоларне концентрације кисеоника), где је AO_2 израчуната по формули: $AO_2 = FiO_2 - (paCO_2/0,8)$. Индекс вентилације је израчунат по формули: $VI = (FiO_2 \times MAP) / paO_2$ [13].

Сепса је дијагностикована на основу неспецифичних клиничко-лабораторијских знакова (хипотермије или хипертермије, дистензије абдомена, промене боје коже, потребе за јачом респирационом подршком, анемије са променом броја леукоцита и тромбоцита, пораста вредности С-реактивног протеина) и позитивног налаза хемокултуре. Интракранијумска хеморагија дијагностикована је на основу трансфонтанелног ехосонографског налаза на мозгу. Перзистентни артеријски (Боталијев) канал (ПАК) је утврђен на основу видљивих пулзација прекордијума, значајног шума на срцу и ехосонографског налаза на срцу. Некротички ентероколитис (НЕК) дијагностикован је на основу клиничких знакова (дистензија абдомена, повраћање) и радиолошких знакова интестиналне пнеуматозе. Плућна хеморагија је дијагностикована на основу сукрвице у ендотрахејском тубусу и рендгенолошких промена на плућима. *BPD* је дефинисана као потреба за кисеоником у узрасту од 28 дана, уз типичан рендгенолошки налаз на плућима [14].

Статистичка анализа

Клиничке одлике и пријављене компликације, у зависности од исхода лечења новорођенчади, поређене су израчунавањем релативног ризика (*RR*) и 95-процентног интервала поверљивости (95% *CI*). Одлике подгрупа новорођенчади са различитом порођајном тежином поређене су помоћу Студентовог *t*-теста за континуиране и χ^2 -теста за категоризоване податке. Маргинални и значајни фактори, утврђени униваријантном анализом, даље су евалуирани помоћу мултиваријантне (*stepwise backwards*) логистичке регресионе анализе. Сви подаци су статистички обрађени у програмском пакету *SPSS 11.0*, а за статистичку значајност узета је вредност $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказане основне одлике новорођенчади у зависности од тежине на рођењу. Заступљеност пренатусне кортикотерапије је мала (16; 12,6%). *Apgar* скор у првом минуту ($4,6 \pm 1,9$) и петом минуту ($5,5 \pm 1,4$) је мали код све новорођенчади, са

значајно нижим вредностима код новорођенчади чија је тежина на рођењу била мања од 1500 g ($3,7 \pm 1,6$ и $4,9 \pm 1,2$). Када је у питању почетна тежина *RDS*, код новорођенчади са различитом тежином на рођењу нема значајне разлике. Морталитет новорођенчади са *RDS* је 58,2%; према очекивањима, највећи је код новорођенчади са тежином до 1500 g (76%), а најма-

ТАБЕЛА 1. Поређење основних одлика, тежине болести и исхода у различитим тежинским групама.

TABLE 1. Comparison of main characteristics, severity of illness and outcome in different birth weight categories.

		I група I group ≤1500 g (n=63)	I група I group 1501-1999 g (n=34)	I група I group ≥2000 g (n=28)	Сви Total (n=126)
Место рођења (Скопље) Place of birth (Skopje)	(n/%)	59/93.6*	27/79.4	11/39.3	80/63.4
Пол (мушки) Gender (male)	(n/%)	35/55.5	26/26.4	19/67.8	81/63.7
Антенатусна терапија стероидним лековима Antenatal therapy with steroids	(n/%)	14/22.2 *	2/5.8	0	16/12.6
Начин порођаја (царски рез) Mode of delivery (Sectio cesarea)	(n/%)	14/22.2	13/38.2	5/17.8	32/25
<i>Apgar</i> у првој минути <i>Apgar</i> at first minute	($\bar{X} \pm SD$)	3.7 ± 1.6	5 ± 1.8	5.8 ± 1.7 ****	4.6 ± 1.9
<i>Apgar</i> у петоминути <i>Apgar</i> at fifth minute	(n/%)	4.9 ± 1.2	5.8 ± 1.3	6.3 ± 1.5 ****	5.5 ± 1.4
Сурфактант Surfactant	(n/%)	40/63.5	24/70.5	10/35.7	83/65.3
pH на пријему Admission pH	($\bar{X} \pm SD$)	7.12 ± 0.1	7.11 ± 0.1	7.14 ± 0.08	7.12 ± 0.09
VI на пријему (mm Hg) Admission VI (mmHg)	($\bar{X} \pm SD$)	0.24 ± 0.14	0.22 ± 0.07	0.24 ± 0.1	0.23 ± 0.09
FiO ₂ на пријему Admission FiO ₂	($\bar{X} \pm SD$)	0.85 ± 0.12	0.85 ± 0.1	0.86 ± 0.07	0.85 ± 0.1
a/A O ₂ на пријему (mm Hg) Admission a/A O ₂ (mmHg)	($\bar{X} \pm SD$)	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03
MAP на пријему (cm H ₂ O) Admission MAP (cm H ₂ O)	($\bar{X} \pm SD$)	12.5 ± 1.8	12.7 ± 2.4	12.4 ± 2.2	12.5 ± 2.1
Рендгенолошки тежински скор плућа на пријему Admission chest X-ray score	($\bar{X} \pm SD$)	3.2 ± 0.6	3.4 ± 0.7	3 ± 0.5	3.2 ± 0.6
Сепса Sepsis	(n/%)	26/41.2	17/50	20/71.4	64/50.4
Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome	(n/%)	11/17.4	9/26.4 **	1/3.5	22/17.7
IVH (било који степен) IVH (any grade)	(n/%)	6/9.5	5/14.7	5/17.8	16/12.6
ПАК PDA	(n/%)	17/27	5/14.7	4/14.2	28/22
BPD	(n/%)	12/19 ***	2/5.8	2/7	15/12
НЕК NEC	(n/%)	6/9.5	1/3	1/3.5	8/6.3
Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage	(n/%)	9/14.5	3/8.8	2/7.1	14/11.1
Смртност Mortality	(n/%)	48/76 **	18/53	7/25	74/58.2

VI – вентилациони индекс, FiO₂ – фракција инспираног кисеоника, a/A O₂ – артерио-алвеоларни однос парцијалног притиска кисеоника, MAP – средњи притисак у дисајним путевима, IVH – крварење у можданим коморама, ПАК – перзистентни артеријски канал, BPD – бронхопулмонална дисплазија, НЕК – некротички ентероколитис

VI – ventilatory index, FiO₂ – fraction of inspired oxygen, a/A O₂ – arterial to alveolar ratio of oxygen concentration, MAP – mean airway pressure, IVH – intraventricular hemorrhage, PDA – patent ductus arteriosus, BPD – bronchopulmonary dysplasia, NEC – enterocolitis necroticans

* $p < 0.05$ упоређено са другим тежинским категоријама; * $p < 0.05$ vs. other birth weight categories

** $p < 0.01$ упоређено са тежинском групом III; ** $p < 0.01$ vs. birth weight group III

*** $p = 0.05$ упоређено са тежинском групом II; *** $p = 0.05$ vs. birth weight group II

**** $p < 0.01$ упоређено са тежинском групом I; **** $p < 0.01$ vs. birth weight group I

њи код новорођенчади са тежином већом од 2000 g (25%). Нема значајне разлике у заступљености компликација у групама новорођенчади са различитом тежином на рођењу, осим за тзв. синдром губитка ваздуха, који је значајно чешћи код новорођенчади са тежином између 1501 и 2000 g (26,4%). BPD је значајно чешћи код новорођенчади са најмањом тежином на рођењу (19%).

У табели 2 су приказане основне одлике, почетна тежина болести и најчешће компликације код новорођенчади са RDS у зависности од исхода лечења. Новорођенчад која нису преживела имала су значајно мању тежину на рођењу, гестацијску старост и ниже вредности Apgar скорa у првом и петом минуту. Индекс вентилације (VI) је значајно већи (тежи об-

лик плућне болести) код новорођенчади која су умрла, а почетне вредности односа $a/A\ O_2$, MAP, рендгенолошког скорa тежине и потребе за кисеоником се не разликују значајно код новорођенчади са различитим исходом лечења. Ризик од појаве сепсе и BPD био је значајно већи код новорођенчади која су преживела, а ризик од синдрома губитка ваздуха и плућне хеморагије код оних која су умрла.

У табели 3 су приказани резултати добијени применом метода логистичке регресије за факторе који су значајно утицали на исход лечења. Тежина на рођењу, почетне вредности VI и неке компликације болести су фактори ризика који су означени као значајни за исход лечења код новорођенчади са RDS. Тежина до 1500 g, почетни $VI \geq 0,2\ mm\ Hg$, као и знаци

ТАБЕЛА 2. Поређење основних обележја и фактора ризика у односу на исход лечења (преживели–умрли) код новорођенчади са респирационим дистрес синдромом.

TABLE 2. Comparison of main characteristics and risk factors in relation to outcome (survival vs. non-survival) in neonates with respiratory distress syndrome.

		Преживели Survivors (n=74)	Умрли Non-survivors (n=52)	RR (95% CI)	p
Место рођења (Скопље) Place of birth (Skopje)	(n/%)	61/82.4	39/75	1.56 (0.6-4.06)	0.3
Пол (мушки) Gender (male)	(n/%)	44/58.6	37/70	0.59 (0.26-1.35)	0.17
Начин порођаја (царски рез) Mode of delivery (Sectio cesarea)	(n/%)	19/25.6	13/24.5	0.97 (0.4-2.36)	0.9
Антенатусна терапија стероидним лековима Antenatal therapy with steroids	(n/%)	10/13.5	6/11.3	1.2 (0.37-4)	0.7
Тежина на рођењу (g) Body weight (g)	($\bar{X} \pm SD$)	1419 $\pm$ 350.2	2003 $\pm$ 515.2		<0.001
Гестацијска старост (недеља) Gestational age (weeks)	($\bar{X} \pm SD$)	30.3 $\pm$ 2.1	33 $\pm$ 2.2		<0.001
Apgar у првој минути Apgar at first minute	($\bar{X} \pm SD$)	3.9 $\pm$ 1.6	5.5 $\pm$ 1.8		<0.01
Apgar у петој минути Apgar at fifth minute	($\bar{X} \pm SD$)	5.1 $\pm$ 1.1	6.1 $\pm$ 1.4		0.01
pH на пријему Admission pH	($\bar{X} \pm SD$)	7.12 $\pm$ 0.1	7.12 $\pm$ 0.09		0.9
VI на пријему (mm Hg) Admission VI (mm Hg)	($\bar{X} \pm SD$)	0.24 $\pm$ 0.09	0.2 $\pm$ 0.07		0.05
FiO ₂ на пријему Admission FiO ₂	($\bar{X} \pm SD$)	0.87 $\pm$ 0.1	0.83 $\pm$ 0.1		0.08
MAP на пријему (cm H ₂ O) Admission MAP (cm H ₂ O)	($\bar{X} \pm SD$)	12.7 $\pm$ 1.9	12.3 $\pm$ 2.2		0.3
a/A O ₂ на пријему (mm Hg) Admission a/A O ₂ (mm Hg)	($\bar{X} \pm SD$)	0.08 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.03		0.9
Рендгенолошки скор плућа на пријему Admission chest X-ray score	($\bar{X} \pm SD$)	3.2 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 0.03		0.5
Сурфактант Surfactant	(n/%)	45/61	38/71.7	0.57 (0.25-1.32)	0.15
Сепса Sepsis	(n/%)	28/37.8	35/66	0.3 (0.13-0.66)	0.001
Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome	(n/%)	18/24.3	4/7.5	3.86 (1.12-14.55)	0.01
IVH	(n/%)	10/13.5	6/11.3	1.2 (0.37-4.03)	0.74
BPD	(n/%)	5/6.8	10/19	0.3 (0.08-1.06)	0.03
ПАК PDA	(n/%)	15/20.2	13/24.5	0.76 (0.3-1.93)	0.5
НЕК NEC	(n/%)	6/8.1	2/3.7	0.59 (0.44-19.5)	0.24
Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage	(n/%)	11/15	3/5.6	3.43 (0.83-16)	0.05

ТАБЕЛА 3. Логистички регресиони модел за факторе mortalитета код новорођенчади са респирационим дистрес синдромом.
TABLE 3. Logistic regression model for mortality in newborns with respiratory distress syndrome.

Фактори Factors	B	SE	odds ratio	p	CI
Синдром губитка ваздуха Air-leak syndrome	-1.750	0.703	0.74	0.01	0.4-0.7
Плућна хеморагија Pulmonary hemorrhage	-1.576	0.885	0.2	0.07	0.036-1.17
Apgar скор у првој минути Apgar score at first minute	0.854	0.504	2.35	0.09	0.87-6.31
Тежина на рођењу (≤ 1.5 kg) Body weight (≤ 1.5 kg)	2.448	0.615	11.5	<0.0001	3.46-38.6
VI (≥ 0.2 mm Hg) VI (≥ 0.2 mm Hg)	-1.428	0.538	0.24	0.008	0.08-0.7
BPD	3.270	0.970	26.3	0.001	3.9-175.9

CI – интервал поверења; SE – стандардна грешка; CI – confidence interval; SE – standard error

синдрома губитка ваздуха значајно повећавају mortalитет код новорођенчади са RDS. BPD је фактор који је значајно повезан са преживљавањем новорођенчади.

ДИСКУСИЈА

Инциденција RDS који је дијагностикован на основу клиничке слике и рендгенолошког налаза на плућима код новорођенчади на Одељењу за интензивну терапију Клинике за деце болести у Скопљу је велика (40,3%). Нема прецизних података о инциденцији прематуритета, нити о инциденцији RDS у Македонији, али, према налазима ове студије, RDS је много чешћи узрок хоспитализације на Одељењу за интензивну терапију, у односу на налазе других студија [15, 16]. Треба, свакако, узети у обзир да је дијагноза RDS постављена на основу клиничко-рендгенолошких параметара, што може бити узрок чешћег дијагностиковања овог обољења.

За велики проценат новорођенчади са RDS узрок такође може бити мала заступљеност пренатусне кортикотерапије (12,6% код свих и само 5,5% код новорођенчади са тежином на рођењу од 1501 до 1999 g). У контролисаним клиничким студијама постоје јасни докази да пренатусна примена кортикостероидних лекова смањује инциденцију RDS, као и тежину болести [17, 18].

Mortalитет новорођенчади са RDS у Македонији је висок (58,2%) упркос примени савремених метода лечења, али је ипак на нивоу mortalитета земаља у развоју [19, 20] и високоразвијеним земљама од пре 15-20 година [21]. Посебно висок mortalитет (76%) забележен је код новорођенчади са тежином на рођењу мањом од 1500 g. Код новорођенчади ове тежине Apgar скор у првом и петом минути је значајно нижи у односу на новорођенчад са већом тежином на рођењу. Мала тежина у комбинацији са перинатусном асфиксијом је фактор ризика који може значајно да утиче на инциденцију, тежину и исход RDS [22, 23].

Мултиваријантном логистичком анализом фактора маргиналног или високог значаја униваријантне анализе новорођенчади са RDS добијен је значајан утицај на исход лечења само неких од њих. Од пери-

натусних фактора ризика само тежина на рођењу до 1500 g је фактор који значајно повећава mortalитет код новорођенчади. Сасвим је разумљиво да су новорођенчад са врло малом тежином била и у најтежем почетном стању (више вредности VI), што је такође фактор који је значајно утицао на mortalитет новорођенчади у нашој студији. У студијама сличним нашој тежина на рођењу мања од 1000 g, тежина болести изражена различитим показатељима оксигенације, Apgar скор, хипотензија и акутна инсуфицијенција бубрега су значајни фактори ризика за mortalитет код новорођенчади са RDS [24-26].

Уско повезано са малом тежином на рођењу и почетном тежином болести је постојање тзв. синдрома губитка ваздуха (*air-leak sy*), који значајно повећава mortalитет код новорођенчади у студији. Већа заступљеност синдрома губитка ваздуха (26,4%) јавља се код новорођенчади са тежином на рођењу од 1501 до 1999 g, у односу на новорођенчад са мањом или већом тежином. Доминација ове компликације код новорођенчади средњетежинске групе највероватније произлази од дужег преживљавања ове новорођенчади у поређењу са новорођенчади са мањом тежином на рођењу, док се код новорођенчади са већом тежином мања заступљеност ове компликације и очекује. Синдром губитка ваздуха је једна од најчешћих компликација код прематурне новорођенчади са RDS код којих је била потребна IPPV [26] и један је од најчешћих узрока смрти, посебно код новорођенчади гестациске старости до 30 недеља [27]. Заступљеност синдрома губитка ваздуха код новорођенчади у нашој студији је висока (17,7%), на нивоу је оног у студијама у којима сурфактант није био примењен [16], односно у студијама рађеним када он још није био доступан за рутинску употребу [6, 28]. Један од доказаних главних ефеката лечења сурфактантом је значајна редукција синдрома губитка ваздуха код лечене новорођенчади са RDS [29]. У нашој студији број новорођенчади лечене сурфактантом је мали (око 60%), посебно новорођенчади са већом малом тежином на рођењу, која су највише подложна ризику за појаву ове компликације. Слаба заступљеност терапије сурфактантом у нашој популацији новорођенчади може да буде један од разлога за велику заступљеност синдрома губитка ваздуха.

Од осталих компликација само *BPD* има значајан утицај на морталитет код новорођенчади. *BPD* је значајно повезан са повећањем стопе преживљавања новорођенчади са *RDS*. Ипак, код новорођенчади са *BPD* је много мањи ризик од леталног исхода у односу на новорођенчад са другим компликацијама. Познато је да тежи облици *BPD* значајно повећавају морталитет код новорођенчади са *RDS* [30]. Такође, постоје јасни докази да је продужавање преживљавања код новорођенчади веома мале тежине на рођењу у вези са повећањем инциденције *BPD* [31, 32]. У нашој студији повезаност *BPD* са смањењем морталитета објашњава се већим ризиком за појаву *BPD* код новорођенчади која су дуже живела и била дуже изложена интензивној терапији.

ЗАКЉУЧАК

Упркос примени савремених метода интензивне терапије, морталитет код новорођенчади са *RDS* у Македонији и даље је на високом нивоу, али се не разликује значајно од стопе морталитета у другим земљама у развоју. Побољшање перинатусне неге и смањење перинатусних фактора ризика, пренатусно повећање примене кортикостероидних лекова, као и постнатусно повећање примене сурфактанта довели би до даљег побољшања исхода неонатусног *RDS* код нас.

ЛИТЕРАТУРА

- Maiya PP, Vishwanath D, Hegde S, et al. Mechanical ventilation on newborns: experience from level II NICU. *Indian Pediatr* 1995; 32(12):1275-8.
- Perelman RH, Palta M, Kirby R, Farrell PM. Discordance between male and female deaths due to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1986; 78(2):238-44.
- Guyer M, Martin JA, Mac Dorman MF, Anderson RN, Strobino DM. Annual summary of vital statistics – 1996. *Pediatrics* 1997; 100(6):905-18.
- Modanlou HD, Beharry K, Padilla G, Iriye B. Combined effects of antenatal corticosteroids and surfactant supplementation on the outcome of very low birth weight infants. *J Perinatol* 1996; 16(6):422-8.
- Malloy MH, Freeman DH. Respiratory distress syndrome mortality in the United States, 1987 to 1995. *J Perinatol* 2000; 20(7):414-20.
- Greenough A. Respiratory support techniques for prematurely born infants: new advances and perspectives. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42(4):201-6.
- Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 2003; 48(3):279-86.
- Nangia S, Sali A, Dutta AK, et al. Neonatal mechanical ventilation – experience at level II care centre. *Indian J Pediatr* 1988; 65(2):291-6.
- Mlay GS, Mawi KP. Respiratory distress syndrome among neonates admitted at Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2000; 46(5):303-7.
- Malaysian Very Low Birth Weight Study Group. A national study of risk factors associated with mortality in very low birthweight infants in the Malaysian neonatal intensive care unit. *J Pediatr Child Health* 1997; 33(1):18-25.
- Edwards KD, Saskia V, Hilton W, Merritt TA. Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology* 1985; 157:329-34.
- Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Incidence and evolution of subependymal hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 grams. *J Pediatrics* 1978; 92:529-34.
- Konishi M, Chida S, Shimada S, Kasai T. Surfactant replacement therapy in premature babies with RDS: factors affecting the response to surfactant and comparison of outcome from 1982-86 and 1987-91. *Acta Paediatr Jpn* 1992; 34(6):617-30.
- Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990; 65:1076-81.
- Luerti M, Parazzini F, Agarossi A, Bianchi C, Rocchetti M, Bevilacqua G. Risk factors for respiratory distress syndrome in the newborn. A multicenter Italian survey. Study group for lung maturity of the Italian Society of Perinatal Medicine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72(5):359-64.
- Bhutta Z, Yusuf K, Iqidar A. Is management of neonatal respiratory distress syndrome feasible in developing countries? Experience from Karachi (Pakistan). *Paediatric Pulmonology* 1999; 27:305-11.
- Menaguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J* 2003; 121(2):45-52.
- Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96(4):401-10.
- Riyas PK, Vijayakumar KM, Kulkarni ML. Neonatal mechanical ventilation. *Indian J Pediatr* 2003; 70(7):537-40.
- Mlay GS, Mawi KP. Respiratory distress syndrome among neonates admitted at Muhimbili Medical Centre, Dar Es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2000; 46(5):303-7.
- Greenough A, Robertson NR. Morbidity and survival in neonates ventilated for the respiratory distress syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290(6468):597-600.
- Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Danci C. Epidemiology of neonatal respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Biol Neonate* 1998; 74(1):7-15.
- Dawodu A, Varady E, Verhase M, al-Gazali LI. Neonatal audit in the United Arab Emirates: a country with rapidly developing economy. *East Mediterr Health J* 2000; 6(1):55-64.
- Maier RF, Rey M, Metz BC, Obladen M. Comparison of mortality risk: a score for very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76(3):F146-50.
- Chye JK, Lim CT. Very low birth weight infants-mortality and predictive risk factors. *Singapore Med J* 1999; 40(9):565-70.
- Krishnan L, Francis PP, D'Souza NA, Bhaskaranand N. Assisted ventilation in neonates: the Manipal experience. *Indian J Pediatr* 1994; 61(4):379-86.
- Sly PD, Drew JH. Airleak in the neonatal respiratory distress syndrome. *Anaesth Intensive Care* 1984; 12(1):41-5.
- Kishan J, Valdez ME, Mir NA, Elzouki AY. Mechanical ventilation in newborn infants. *Afr J Med Sci* 1988; 17(2):83-8.
- Halliday HL. Surfactant replacement therapy. *Pediatric Pulmonology* 1995; 11:96-7.
- Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr* 1994; 83:19-24.
- Young TE, Krueyer LS, Marshall DD, Bose CL. Population-based study of chronic lung disease in very low birth weight infants in North Carolina in 1994 with comparisons with 1984. *Pediatrics* 1999; 104(2): e17.
- Tapia JL, Sanchez I, Lara X, Aguayo G. Incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61(3):130-3.

MORTALITY RISK FACTORS IN PREMATURE INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME TREATED BY MECHANICAL VENTILATION

Duško FIDANOVSKI, Vladislav MILEV, Aleksandar SAJKOVSKI, Antoni HRISTOVSKI,
Aspasija SOFIJANOVA, Ljiljana KOJIĆ, Mica KIMOVSKA

Intensive Care Unit, University Children's Hospital, Clinical Centre, Skopje, FYR Macedonia

INTRODUCTION

Respiratory distress syndrome (RDS) is the most common cause of respiratory failure and requirement for mechanical ventilation (MV) of newborns. RDS is also common cause of mortality and severe morbidity in premature infants. In developing countries, despite facilities for respiratory care of newborn infants, RDS mortality rate and percentage of complications still remain high in comparison to the developed countries. Survival rates of RDS infants requiring MV ranged from 25% in those newborns with birth weight <1000 grams up to 53% in those with birth weight >2500 grams. There have been limited data about causes of high mortality rate in infants with RDS from developing countries.

AIM

The objectives of the study were to determine (I) the incidence of severe RDS at Pediatric Intensive Care Unit (PICU), University Children's Hospital Skopje (UCHS) and main characteristics of infants with RDS, as well as (II) the survival rate and mortality risk factors of these infants.

MATERIAL AND METHODS

The study included 126 premature infants with clinical and radiological signs of RDS requiring mechanical ventilation who were admitted to PICU, UCHS between January 1996 and December 2003. The mean gestational age (GA) of the infants was 31.5 ± 2.5 weeks, and the mean birth weight (BW) was 1663 ± 489 grams. The management of newborns with RDS at PICU, UCHS, follows the standard protocol, with emphasis on minimal manipulation, maintenance of thermoneutral environment, administration of humidified oxygen and non-invasive cardiorespiratory monitoring. Pressure-limited time-cycled mechanical ventilation with pediatric/neonatal ventilators was performed in all infants. In those newborn infants with clinical and radiological signs of RDS and need for MV with $FiO_2 > 0.4$, synthetic (Exosurf) or natural (Survanta) surfactants were administered. Out of all newborns, 43 infants (34%) were not treated with surfactant, because it was not available at that time.

RESULTS

In the period 1996-2003, out of 1722 consecutive admissions to PICU, 693 hospitalized infants had neonatal RDS (40.2%). A total of 210 (30.3%) infants with RDS required intubation and PPV, and 126 met the inclusion criteria for this study. Surfactant replacement therapy (up to two doses) was given to 83 (65.8%) infants. Most of neonates (80 or 63.4%) were born at two maternity hospitals in Skopje, and others were transferred from regional maternity hospitals in Macedonia. The relation between perinatal characteristics, disease severity and outcome was illustrated in Table 2. There was higher risk of mortality in infants with lower birth weight, lower Apgar score (minutes 1 and 5), and shorter gestational age. Expected admission values of VI as well as other parameters of illness severity were not significantly associated with higher risk of mortality. The newborns with air-leak sy (any form) and pulmonary hemorrhage had significantly higher risk of dying, while the risk of mortality was significantly lower in infants with sepsis and BPD as complications in studied cohort. The findings of logistic regression analysis for mortality risk factors were presented in Table 3. The minimal model identified a number of factors as independently associated with significantly higher risk of mortality. Infant birth weight ≤ 1500 grams, admission VI ≥ 0.2 mmHg and air leak sy (any form) as complication significantly increased the risk of dying in infants with RDS. BPD was significantly associated with survival in studied cohort.

CONCLUSION

In spite of the implementation of high technology in Neonatal Intensive Care in our country, the mortality rate of the infants with RDS is high, but is not different from that in developing countries. The improvement of perinatal care and diminution of risk factors, common use of surfactant as well as antenatal steroids could most probably result in better outcome of neonatal RDS.

Key words: newborn infants, respiratory distress syndrome, risk factors, mortality

Duško FIDANOVSKI
Klinika za dečje bolesti
Odeljenje za intenzivnu terapiju
Klinički centar Skopje
Vodnjanska 17, 1000 Skopje
Makedonija
Tel: (389) 2 3147 720; (389) 2 3147 824
Faks: (389) 2 3129 027
E-mail: dfidan@freemail.org.mk

УНУТРАШЊЕРОТАЦИОНИ ДЕФОРМИТЕТ КУКА КОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ – ХИРУРШКО ЛЕЧЕЊЕ ПОСТУПКОМ ТРАНСПОЗИЦИЈЕ ГЛУТЕУСНЕ МУСКУЛАТУРЕ

Горан ЧОБЕЉИЋ^{1,2}, Зоран БАЈИН¹, Зоран ВУКАШИНОВИЋ^{1,2},
Александар ЛЕШИЋ^{2,3}, Момирка ВУКИЋЕВИЋ¹

¹Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд;

²Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

³Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Унутрашњеротациони деформитет кука може бити проблем код болесника са церебралном парализом који су способни да ходају. Сметње настају због сударања колена, саплитања, падања, повређивања, као и због изложености већем стресу колена и скочног зглоба на страни деформитета. Циљ рада је био да се анализирају ефекти хируршке корекције овог деформитета поступком транспозиције средњег и малог глутеусног мишића код покретних болесника са спастичком формом церебралне парализе који су имали сметње при ходању. Поступак је први пут примењен код нас, а посебна новина (са којом до сада не постоје искуства) јесте примена фиксације транспонираних мишића уз помоћ жице. Оперисано је 15 кукова код 10 болесника. Одличан резултат је постигнут код пет болесника (50%), односно осам кукова (53,3%), добар резултат код три болесника (30%), односно пет кукова (33,3%), док операција није била успешна код два болесника (20%) и два кука (13,3%). Оперисани болесници су, у просеку, били узраста од осам година (6-12 година), а просечно време надгледања болесника било је пет година (3-8 година). Процењено је да се на основу постигнутих резултата овај поступак може препоручити за примену код болесника узраста до десет година. Код њих постоји могућност да се до краја раста костију, захваљујући хируршкој корекцији, промени оријентација врата бутне кости, односно да се смањи антеверзија која узрокује деформитет и тиме постигне трајни ефекат.

Кључне речи: унутрашњеротациони деформитет кука, церебрална парализа, транспозиција глутеус медијуса и минимуса

УВОД

Унутрашњеротациони деформитет кука код церебралне парализе настаје као последица повећане антеверзије (антеторзије) врата фемура. Антеверзија врата бутне кости је угао између фронталне бикондиларне равни дијафизе фемура и осовине врата фемура. Најбоље се уочава у хоризонталној равни (дијагностикује се скенографским снимцима зглоба кука). Формира се интраутерински у трећем месецу и убрзано повећава наредних месец и по дана, затим се смањује и на рођењу износи око 40° (30-60°). После порођаја промене вредности угла антеверзије се разликују код болесника са церебралном парализом у односу на нормалну популацију. Код нормалне популације се са физиолошким развојем тај угао убрзано смањује и у четвртој години износи око 30°. Затим се успорено смањује до осме године на око 25°. Даље следи његово постепено смањење и на крају раста костију овај угао је између 8° и 15°.

Код деце са церебралном парализом смањење угла антеверзије је веома благо, а израженије је код болесника способних за ходање. Због тога вредности антеверзије врата бутне кости на крају раста костију остају знатно изнад физиолошких – од 30° до 35°. Код болесника са унутрашњеротационим деформитетом кука ове вредности су од 40° до 60°. Изнад нормалне вредности антеверзије се објашњава снажним спољноротационим дејством *m. iliopsoas* на релативно мекан горњи крај бутне кости код младих болесника, јер су код болесника са спазмом доминантни снажан спазам и контрактура овог мишића. Тако-

ђе, због поменуте доминације овог мишића, као најјачег флексора бута, јавља се и недовољан ефекат физиолошког смањења антеверзије покретима екстензије кука и покретима спољашње ротације кука са натколеницом у екстензији [1-6].

Код болесника са унутрашњеротационим деформитетом кука, односно повећаном антеверзијом врата фемура јављају се повећане вредности покрета унутрашње, а смањене вредности спољашње ротације у том куку. Они при ходу уврћу натколеницу, доводећи велики трохантер и пелвитрохантерну мускулатуру из задње позиције у физиолошки бочну позицију. Тиме се повећава полуга дејства силе пелвитрохантерне мускулатуре и растеређује кук при слонцу и ходу, смањујући утрошак енергије.

Ова деформација кука може да буде проблем за болеснике са церебралном парализом који су способни да ходају и да доведе до отежаног ходања због сударања колена, саплитања, падања и повређивања. Такође, излаже стресу колена и скочне зглобове, који често заузимају компензаторну позицију у облику валгуса, уз спољашњу ротацију потколенице, унутрашњу или спољашњу ротацију стопала. Ови секундарни деформитети додатно отежавају ход и доводе до брзог хабања обуће [7], због чега се ови болесници јављају у ортопедску амбуланту.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се ретроспективном анализом процени вредност транспозиције средњег и малог

глутеусног мишића. Поступак транспозиције је први пут примењен код нас, а сврха његове примене је сте корекција унутрашњеротационог деформитета код болесника са спастичком формом церебралне парализе који су способни да самостално ходају. Истовремено је описан и нов начин фиксације транспонираних мускулатуре уз помоћ жице.

МЕТОД РАДА

Примењен је хируршки поступак транспозиције мишића глутеус медијуса и минимуса [8]. Болесник се на операционом столу поставља у полубочни положај. Коришћен је предње-спољашњи приступ од тачке на кожи 2-3 *cm* испод и наниже од предње горње илијачне бодље, затим се наставља око великог трохантера дистално и завршава на спољашњој страни натколенице приближно 5 *cm* испод великог трохантера. Припоји глутеус медијуса и минимуса се дезинсерирају заједно са танком костном љуском на којој се припајају у пределу великог трохантера. Затим се транспонирају наниже колико допушта њихово највеће истезање и фиксирају на предње-унутрашњој површини фемура (обично у интертрохантерној регији, ближе малом трохантеру) под тензијом. Фиксација је код наших болесника рађена уз помоћ жице провучене кроз отвор, који је направљен бушилицом кроз костну љуску са мишићним припојима и кроз фемур на месту планиране реинсерције (Слика 1).

После операције болесник се имобилише једностраним или обоостраним кокситис гипсом (код обоостраних интервенција), са оперисаном ногом, односно са обе ноге у крајњој спољашњој ротацији, у трајању од шест недеља. По истеку тог периода гипс се скида, болесник се поставља у вертикалан положај и постепено оспособљава за ходање уз ослањање на оперисану ногу. Истовремено се спроводе вежбе јачања натколених мускулатуре и вежбе побољшања покрета у куку (нарочито покрета спољашње ротације) и колену оперисане стране. После операције



СЛИКА 1. Фиксација транспонираних глутеусних мишића (средњег и малог) жицом у предео доње ивице малог трохантера фемура код болесника са церебралном парализом и унутрашњеротационим деформитетом десног кука.

FIGURE 1. Fixation of transposed gluteus medius and minimus muscles to the region of lower trochanter in a patient with cerebral palsy and medial rotation deformity of the right hip.

болесници су се јављали на контролне прегледе првих шест месеци, а просечно време надгледања трајало је пет година (од три године до осам година).

Индикације за хируршку корекцију деформитета су постављане код болесника са спастичком формом церебралне парализе који су самостално ходали, имали субјективне сметње и ограничење спољашње ротације мање од 10°, а повећање унутрашње ротације кука више од 70° на страни деформације. Физиолошке вредности ротационих покрета у куку су широког распона: спољашња ротација – 25-65°, унутрашња ротација – 15-65° [9, 10]. Предуслов за овај хируршки поступак је било и непостојање флексионе контрактуре кука или колена од преко 15° на страни деформације (имајући у виду опасност од могућег погоршања флексионог деформитета кука због промене пута глутеусне мускулатуре, сада постављене испред тог зглоба).

Оперисано је 15 кукова код 10 болесника (четири девојчице и шест дечака). Код пет болесника операција је истовремено рађена на обе стране. Просечан узраст болесника био је осам година (најмлађи болесник је имао шест, а најстарији 12 година). Највећи број оперисаних болесника (осам, 80%) био је узраста од шест до осам година. Најбројнији су били болесници са спастичком дипарезом – шест (60%); спастичку квадрипарезу и трипарезу имао је по један болесник, а два болесника су имала спастичку парепарезу. Сви оперисани болесници су били способни да ходају: шест болесника без помагала, док су се остала четири болесника придржавала за околне предмете или су држала некога за руку. Сви болесници су имали субјективне сметње у облику неспретног хода, сударања колена, честог падања и повређивања, жалили су се на тегобе у коленима, скочним зглобовима и брзо хабање обуће. Код седам болесника су рађене операције које су претходиле транспозицији глутеусне мускулатуре, и то продужење *m. triceps surae* 10 пута, тенотомија адуктора кука четири пута, транспозиција флексора потколенице три пута и транспозиција *m. tibialis posterior* једанпут.

Процена резултата је вршена на основу поређења вредности ротационих покрета у куку на страни деформитета пре и после операције и у односу на други оперисани или неоперисани кук (код једностраних и обоостраних деформитета), као и на основу постојања субјективних сметњи пре и после операције. Вредности ротационих покрета у куку су одређиване у трбушном положају са натколеницом у екстензији и потколеницом у флексији од око 90°.

Имајући у виду поменуте процене, оперисани болесници су подељени у три групе према успешности постигнутих резултата:

1. Група са одличним резултатом – где су ротациони покрети кука оперисане стране сведени у физиолошке оквире и приближни су ротационим покретима кука на другој страни (код једностраних и обоостраних операција), односно разлика је до 10°, а оперисани су без сметњи;

2. Група са добрим резултатом – где је повећана антеверзија делимично коригована, односно где су вредности спољашње ротације оперисаног кука повећане, а унутрашње ротације смањене, али ротацио-

ни покрети нису сведени у физиолошке оквире; или су сведени у физиолошке оквире, а разлика у ротационим покретима оба кука је, било у вредностима спољашње, било унутрашње ротације, већа од 10° , и где су болесници оперисани без сметњи;

3. Група са неуспешним резултатом – где унутрашњеротациони деформитет није коригован (ротациони покрети у куку, било спољашње или унутрашње ротације, остали су исти или лошији него пре операције), а код болесника се јављају или не јављају сметње, или болесници припадају претходној групи али имају сметње.

Рађена је и анализа вредности антеверзије врата бутне кости пре и после операције, које су одређиване поступком по Магилигену (*Magilligan*) [11].

У процени примењених метода коришћена је статистичка методологија. Од дескриптивних статистичких метода коришћени су: аритметичка средина, стандардна девијација, варијанса, стандардна грешка и коефицијент варијације. Од статистичких аналитичких метода коришћени су Студентов *t*-тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест. Вредности *p* мање од 0,05 ($p < 0,05$) су узете као статистички значајне.

РЕЗУЛТАТИ

Степен ротације у куковима пре операције

Пре операције унутрашњеротациони деформитет кука је утврђен код 15 кукова код 10 болесника. Код пет болесника деформитет је био обостран, а код других пет болесника једностран. Здрави, незахваћени кукови код болесника са једностраним деформитетом су послужили као контролни (пет кукова).

Просечне вредности спољашње ротације кукова са деформитетом пре операције биле су $10,32 \pm 2,97^\circ$, а код контролних кукова $26 \pm 4,18^\circ$. Разлика у просечним преоперационим вредностима спољашње ротације кукова са деформитетом и контролних кукова била је високо статистички значајна ($p < 0,01$).

Просечне вредности унутрашње ротације кукова са деформитетом пре операције биле су $78,33 \pm 4,88^\circ$, а код контролних кукова $65 \pm 5^\circ$. Разлика у просечним преоперационим вредностима унутрашње ротације кукова са деформитетом и контролних кукова била је високо статистички значајна ($p < 0,01$).

Степен ротације у куковима после операције

После операције просечне вредности спољашње ротације оперисаних кукова биле су $23,67 \pm 7,90^\circ$, а контролних кукова $26 \pm 4,18^\circ$. Разлика у просечним постоперационим вредностима спољашње ротације оперисаних и контролних кукова није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Просечне вредности унутрашње ротације оперисаних кукова биле су $65,67 \pm 7,76^\circ$, а контролних $65 \pm 5^\circ$. Разлика у просечним постоперационим вредностима унутрашње ротације оперисаних и контролних кукова није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Антеверзија врата фемура пре операције

Просечне вредности антеверзије врата фемура код кукова са деформитетом пре операције су биле $49,40 \pm 4,63^\circ$, а код контролних кукова $32,8 \pm 3,11^\circ$. Разлика у просечним преоперационим вредностима антеверзије врата фемура кукова са деформитетом и контролних кукова била је високо статистички значајна ($p < 0,01$).

Антеверзија врата фемура после операције

После операције просечне вредности антеверзије врата фемура оперисаних кукова биле су $35,80 \pm 7,66^\circ$, а контролних кукова $32,8 \pm 3,11^\circ$. Разлика у просечним постоперационим вредностима антеверзије врата фемура кукова са деформитетом и контролних кукова није била статистички значајна ($p > 0,05$). Разлика просечних преоперационих ($49,40 \pm 4,63^\circ$) и постоперационих вредности ($35,80 \pm 7,66^\circ$) антеверзије врата фемура кукова са деформитетом била је високо статистички значајна ($p < 0,01$).

Исход лечења

Одличан резултат је постигнут код пет болесника (50%), односно осам кукова (53,3%); добар резултат код три болесника (30%), односно пет кукова (33,3%), а операција није била успешна код два болесника (20%) и два кука (13,3%).

Код свих пет болесника код којих су оперисана оба кука због обостране деформације резултат је био симетричан: код три болесника резултат је био одличан, а код два добар.

Резултати лечења у односу на способност ходања показали су да је код једног болесника са одличним резултатом дошло до побољшања локомоторне способности и он је после операције ходао без придржавања за околне предмете. Код једног болесника са неуспешним резултатом дошло је до погоршања локомоторне активности и он је после операције могао да хода само уз туђу помоћ (пре операције уз самопридржавање). Код осталих болесника није дошло до промене локомоторних способности. Иначе, сви болесници са одличним и добрим резултатом по завршетку лечења више нису имали сметње при ходању, а после операције није било компликација.

ДИСКУСИЈА

Велики број мекоткивних хируршких поступака се примењује за корекцију унутрашњеротационог деформитета кука код особа са церебралном парализом [5, 12]: транспозиција *m. tensor fasciae latae* и *m. sartorius*, проксимализација инсерције *m. iliopsoas*, транспозиција *m. semitendinosus*, транспозиција *mm. gluteus medius* и *minimus* (овде анализирана) и транспозиција само предњих влакана поменутих глутеусних мишића (нова техника, још нема довољно искустава) [13]. Определили смо се за транспозицију глу-

теусне мускулатуре јер је утврђено да средњи и мали глутеусни мишић представљају главне унутрашње ротаторе кука, те да су потенцијално значајан фактор који доводи до деформација. Допринос осталих мишића, пре свега, унутрашњих флексора потколенице и адуктора кука, у том смислу је занемарљив [14]. Поступак који је овде анализиран имао је циљ да поменуте унутрашње ротаторе кука променом пута претвори у спољашње.

Код постављања индикација за примену овог поступка није се превасходно водило рачуна о томе да деформитет буде динамичан, односно да се испољава само при ходу или да постоји позитиван рефлекс на истезање глутеусне мускулатуре при извођењу покрета спољашње ротације кука у трбушном положају са потколеницом савијеном око 90° [8]. Већи значај се придавао субјективним сметњама [15] и вредностима ротационих покрета, које су указивале на то да постоји костна промена у смислу повећања антеверзије врата фемура. Резултати који су добијени показују да је поступак имао позитиван ефекат на ход у смислу отклањања сметњи, уз истовремено постизање костне корекције антеверзије. Такође, ни полуседећи положај при ходу, сам по себи, није представљао контраиндикацију за хируршку интервенцију уколико је флексиона позиција кукова и колена могла да се коригује или су евентуално контрактуре би-

ле до 15° . Веће контрактуре су кориговане у претходној операцији. Ни код једног болесника током постоперационог тока није се испољило повећање флексионе позиције кукова и колена при ходу.

Код болесника код којих је постигнут одличан и добар резултат (80% болесника, 86,6% кукова) није било проблема са слабошћу абдукције оперисаног кука, нити знака карличне нестабилности (позитивног Тренделенбурговог знака) (Слике 2 и 3). Могућност настанка ових компликација помињу неки аутори [5, 8, 13].

ЗАКЉУЧАК

Определили смо се за фиксацију транспониране глутеусне мускулатуре уз помоћ жице, што је ново, јер смо утврдили да се уз помоћ завртња, спајалице, клинова или игала тешко постиже стабилна фиксација. Тешкоће су везане за пуцање костног љуспастог фрагмента на коме су припоји глутеусне мускулатуре, а што наводи и сам аутор овог поступка [8]. Жица најчешће није вађена после операције, већ је то рађено само код два детета чији су родитељи инсистирали на томе упркос уверавањима да су евентуалне компликације с овим начином фиксације изузетак. До сада ниједан болесник није имао сметње због жице као фиксационог материјала.



СЛИКА 2. Ротациони деформитет десног кука код болесника са спастичким обликом церебралне парализе пре операције.

FIGURE 2. Medial rotation deformity of the right hip in a patient with spastic cerebral palsy before the operation.



СЛИКА 3. Стање после корекције унутрашњеротационог деформитета десног кука транспозицијом средњег и малог глутеусног мишића код истог болесника.

FIGURE 3. Status after correction of the medial rotation deformity of the right hip by transposition of gluteus medius and minimus muscles in the same patient.

ЛИТЕРАТУРА

- Shands A, Stelle M. Torsion of the femur. *J Bone Joint Surg* 1958; 40A:803-16.
- Michele A. Iliopsoas. Springfield, Illinois: Charles C Thomas; 1962.
- Beals R. Developmental changes in the femur and acetabulum in spastic paraplegia and diplegia. *Develop Med Child Neurol* 1969; 11:303-13.
- Fabry G, MacEwen G, Shands A. Torsion of the femur. A study in normal and abnormal conditions. *J Bone Joint Surg* 1973; 55A:1726-38.
- Bleck E. Orthopaedic management in cerebral palsy. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987.
- Čobeljić G. Paralitička dislokacija kuka kod cerebralne paralize. Beograd: Zadužbina Andrejević; 1997.
- Brunner R, Krauspe R, Romkes J. Torsion deformities in the lower extremities in patients with infantile cerebral palsy: pathogenesis and therapy. *Orthopade* 2000; 29(9):808-13.
- Steel H. Gluteus medius and minimus insertion advancement for correction of internal rotation gait in spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg* 1980; 62A:919-27.
- Bleck E. Developmental orthopaedics. III: Toddlers-rotational deformities of the lower limb. *Develop Med Child Neurol* 1982; 24:533-55.
- Staheli L, Corbett B, Wyss C, King H. Lower extremity rotational problems in children. *J Bone Joint Surg* 1985; 40A:85-90.
- Magilligan D. Calculation of the angle of anteversion by means of horizontal lateral roentgenography. *J Bone Joint Surg* 1956; 38A:1231-46.
- Tachdjian M. Cerebral palsy. In: *Pediatric orthopedics*. Philadelphia, London, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders Co; 1990. p.1605-770.
- Joseph B. Treatment of internal rotation gait due to gluteus medius and minimus overactivity in cerebral palsy: anatomical rationale of a new surgical procedure and preliminary results in twelve hips. *Clin Anat* 1998; 11:22-8.
- Arnold A, Delp S. Rotational moment arms of the medial hamstrings and adductors vary with femoral geometry and limb position: implications for the treatment of internally rotated gait. *J Biomech* 2001; 34:437-47.
- Renshaw T, Green N, Griffin P. Cerebral palsy: orthopaedic management. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:1590-606.

MEDIAL ROTATION DEFORMITY OF THE HIP IN CEREBRAL PALSY: SURGICAL TREATMENT BY TRANSPOSITION OF GLUTEAL MUSCLES

Goran ČOBELJIĆ^{1,2}, Zoran BAJIN², Zoran VUKAŠINOVIĆ^{1,2}, Aleksandar LEŠIĆ^{2,3}, Momirka VUKIČEVIĆ¹

¹Institute of Orthopedic Diseases „Banjica“, Belgrade; ²School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade;

³Institute of Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Medial rotation deformity of the hip is a problem to patients who are handicapped by cerebral palsy but able to walk, because the knees point inward during gait („kissing patellae“) and cause falls and frequent injuries. Knees and ankles are subject to stress and, therefore, they assume compensating positions. Lower legs assume position of valgus and external rotation, whereas feet rotate either inwards or outwards. Secondary deformities make gait more difficult and cause rapid tear of footwear.

AIM

The purpose of the paper was to retrospectively analyze the effects of transposition of the gluteus medius and minimus muscles, a procedure introduced for the first time in our country in order to correct the deformity. A new method of binding the muscles by wire was described. There had been no previous experience with this method.

METHOD

This operation was indicated in patients with spastic form of cerebral palsy, who were able to walk, who had difficulties in gait and whose lateral rotation was less than 10° along with the medial rotation of over 70° of the hip on the side of the deformity. Additional prerequisite for the operation was the absence of flexion contracture of more than 15° of either the hip or the knee on the side of deformity, as there is possibility of aggravation of the flexion hip deformity due to transposed gluteal muscles (now in front of the hip joint). Fifteen hips of 10 patients were operated on. Five patients were operated on bilaterally at one time. The average age was 8 (6-12) years. The majority of patients, 8 (80%) were aged between 6 and 8. The average follow-up was 5 years (3-8). The assessment of the results was based on the comparison of rotational abilities of both hips before and after the operation (in unilateral and bilateral deformities), as well as on individual complaints before and after the operation. In patients with unilateral deformity, their „healthy“ hips were the control hips. The analysis of the femoral neck anteversion before and after operation was performed.

RESULTS

Average values of medial and lateral rotation of the deformed hips before operation exhibited significant statistical difference when compared to control hips. The difference of average values of rotatory movements of control and operated hips was not statistically significant after operation. The difference of average preoperative values of the femoral neck anteversion in hips with deformity was statistically significant ($49.40 \pm 4.63^\circ$ compared to $32.8 \pm 3.11^\circ$). Postoperative average values of anteversion in operated and control hips were not statistically significant. The difference between average preoperative ($49.40 \pm 4.63^\circ$) and postoperative ($35.80 \pm 7.66^\circ$) values of the femoral neck anteversion was statistically significant. Excellent results were achieved in 5 (50%) patients, i.e. 8 (53.3%) hips; good results were achieved in 3 (30%) patients, i.e. 5 (33.3%) hips; poor result in 2 (20%) patients, i.e. 2 (13.3%) hips. All 5 patients who had undergone surgery of both hips had symmetric outcome. Three patients had excellent results, while two had good results. Patients with excellent and good results (80% of patients, 86.6% of hips) showed neither weakening of the operated hip abduction nor pelvic instability (positive Trendelenburgh hip test). No complications were recorded postoperatively.

CONCLUSION

Transposition of gluteal muscles can be recommended in patients under 10 years of age as there is still a chance for their femoral neck to change orientation, to decrease the anteversion and thus to achieve long-lasting effect. Fixation of transposed muscles by wire proved to be effective.

Key words: medial rotation hip deformity, cerebral palsy, transposition of gluteus medius and minimus

Goran ČOBELJIĆ
Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica“
Mihajla Avramovića 28, 11000 Beograd
Tel: 011 3670 401
E-mail: nadicat@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 9. 3. 2004. године.

ВАСКУЛАРИЗАЦИЈА КАПСУЛЕ ИНТЕРНЕ И БАЗАЛНИХ ЈЕДАРА

Здравко ВИТОШЕВИЋ¹, Мила БЕТКОВИЋ², Биљана ВИТОШЕВИЋ³, Дарко ЈОВИЋ⁴,
Наташа РАЈКОВИЋ⁴, Милан МИЛИСАВЉЕВИЋ⁵

¹Институт за анатомију, Медицински факултет, Косовска Митровица; ²Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет, Београд; ³Факултет за физичку културу, Лепосавић;

⁴Клиника за специјалне хируршке болести, Клинички центар, Бања Лука;

⁵Институт за анатомију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Capsula interna и *nuclei basales* су васкуларизовани перфорантним гранама које се одвајају од: *a. cerebri anterior* (ACA), Хојбнерове (*Heubner*) артерије, *a. cerebri media* (ACM), *a. carotis interna* (ACI) и *a. choroidea anterior* (AChA). Дорзални и средишњи делови предњег крака, колена и задњег крака капсуле интерне васкуларизовани су перфораторима ACM. Вентрални део предњег крака капсуле интерне добија судове из ACA и Хојбнерове артерије, док вентрални део колена и задњег крака капсуле интерне снабдевају перфоратори ACI и AChA. Ретролентиформни и сублентиформни делови капсуле интерне васкуларизовани су перфораторима пореклом из AChA. *Nucleus caudatus* је васкуларизован перфорантним гранама ACA, ACM и AChA. Највећи део путамена васкуларизују перфоратори ACM, а мањи део границе из ACA и AChA. Латерални сегмент *globus pallidus* снабдевају перфорантне гране ACM и делимично из Хојбнерове артерије, а његов медијални сегмент ACI и AChA.

Кључне речи: перфорантне гране, мождане артерије, подручје васкуларизације

УВОД

Перфорантне артерије које васкуларизују централни део хемисфере великог мозга су специфичне гране можданих артерија. *Capsula interna* и *nuclei basales* су васкуларизовани перфорантним гранама које се одвајају од: *a. cerebri anterior* (ACA), Хојбнерове (*Heubner*) артерије, *a. cerebri media* (ACM), *a. carotis interna* (ACI) и *a. choroidea anterior* (AChA) [1-6]. Подаци у литератури се углавном односе на анатомске одлике перфорантних грана, док су налази њихових подручја васкуларизације оскудни и често опречни [1, 6-9]. Тумачења неуролошких дефицита који прате лакунарне инфаркте директно зависе од познавања подручја васкуларизације можданих перфоратора [7, 10-13]. То је и главни разлог зашто смо се одлучили за проучавање перфорантних судова, грана можданих артерија, који учествују у васкуларизацији капсуле интерне и базалних једара.

ЦИЉ РАДА

Циљ наше студије је био да се проуче микроанатомске одлике перфорантних грана можданих артерија укључених у васкуларизацију капсуле интерне и базалних једара, њихово порекло, број и калибри, као и да се прецизно означи њихово подручје васкуларизације.

МЕТОД РАДА

Микроанатомска студија одлика перфорантних грана можданих артерија укључених у васкуларизацију капсуле интерне и базалних једара обављена је на 22 хемисфере великог мозга код 11 особа (пет му-

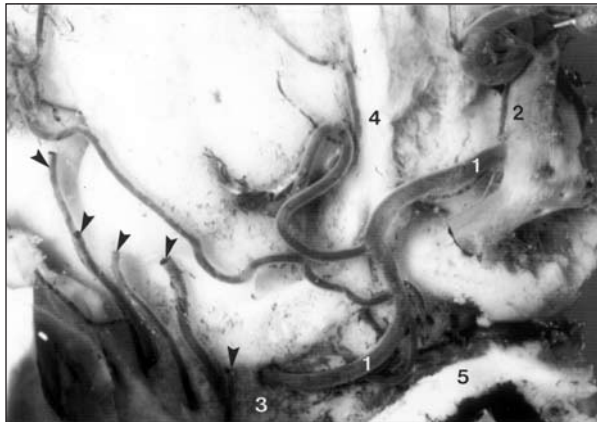
шкараца и шест жена) старости од 42 до 74 године. Осам хемисфера је искоришћено за добијање корозивних одливака можданих артерија. У артерије је убризган метилметакрилат, а по његовој полимеризацији корозија је вршена у 40-процентном раствору калијум-хидроксида. На свим осталим хемисферама (14) постављани су пластични катетери у каротидне артерије кроз које је артеријски систем перфундован десето процентним раствором формалина. Под стереомикроскопом подвезивано је стабло ACM дистално од најлатералније перфорантне гране, као и стабло ACA дистално од места настанка Хојбнерове артерије. Перфорантне гране ACM, ACA, AChA и ACI, једне или више артерија, селективно су убризгале смесом раствореног десето процентног желатина и туша разних боја. По очвршћавању желатина сва микроанатомска проучавања екстрацеребралних делова перфоратора обављена су уз коришћење стереомикроскопа, њихови мерени параметри су уписани у схему, а препарати фотографисани. Убризгани мозгови су затим фиксирани у десето процентном раствору формалина. Два месеца касније прављени су серијски пресеци хемисфера у фронталној и трансверзалној равни. Снимљене дигиталне фотографије свих пресека послужиле су за анализу подручја на којима је вршено убризгавање.

РЕЗУЛТАТИ

Перфорантне гране ACA (*aa. centrales anteromediales*) су постојале на свим хемисферама. Предмет нашег интересовања били су велики (типични) перфоратори (*aa. striatae mediales proximales*) за разлику од малих оптичких и хипоталамичких грана. Мерећи растојање од тачке, завршне рачве ACI најчешће су полазиле од почетних 5,9 mm сегмента A1 (поготово

највеће). Било их је од један до пет (у просеку 2,2), а биле су пречника између $80 \mu m$ и $710 \mu m$ (просечно $295 \mu m$). Њихов број се смањивао у случајевима изражене Хојбнерове артерије, перфорантних грана АСМ или хипоплазије сегмента А1 АСМ.

Хојбнерова артерија (*a. striata medialis distalis s. a. recurrens*) најчешће се одвајала од АСМ, дистално или у нивоу *a. communicans anterior*, као једно стабло (72,5%), удвојена (23%) или трострука (4,5%) (Слике 1 и 2). Почетни сегмент артерије, усмерен уназад и упоље, обично је уз сам сегмент А1, док је дистални сегмент, усмерен упоље, изнад сегмента А1 АСМ. Преч-



СЛИКА 1. Хојбнерова артерија (1) која полази од десног дисталног сегмента АСМ (2). Уочите перфорантне гране (стрелице) десне АСМ (одсечена). Substantia perforata anterior (3), tractus olfactorius (4), chiasma opticum (5). Поглед одоздо.

FIGURE 1. Heubner's artery (1) arising from the right distal segment of ACA (2). Note perforating branches (arrows) of the right MCA (cut off). Anterior perforated substance (3), olfactory tract (4), optic chiasm (5). Ventral view.



СЛИКА 2. Екстрацеребрални и интрацеребрални сегменти перфорантних артерија. Две Хојбнерове артерије (1) и перфорантна грана (2) полазе од десног проксималног сегмента АСМ (3). Перфорантне гране (стрелице) десне АСМ (4). Поглед спреда. Корозивни препарат.

FIGURE 2. Extracerebral and intracerebral segments of perforating arteries. Two Heubner's arteries (1) and perforating branch (2) arising from the right proximal segment of ACA (3). Perforating branches (arrows) of the right MCA (4). Rostral view. Plastic vascular cast.

ник Хојбнерове артерије по њеном одвајању био је од $190 \mu m$ до $1600 \mu m$ (у просеку $750 \mu m$), а њена дужина до тачке пенетрације између $11 mm$ и $36 mm$ (просечно $22,4 mm$).

Перфорантне гране АСМ (*aa. centrales anterolaterales s. aa. lenticulostriatae*) најчешће су се одвајале од главног стабла сегмента М1 (90,7%), као и од бочних лептоменингних (кортекских) грана (62,6%). Било их је од две до 13 (у просеку 8,1), а пречник је био од $80 \mu m$ до $1300 \mu m$ (просечно $520 \mu m$). Перфоратори су најчешће полазили као засебни судови, али и као заједничка стабла (70,8%). Могу се сврстати у две групе: медијалну и латералну (или проксималну и дисталну). Перфорантне гране АСМ су понирале кроз *substantia perforata anterior* латерално од перфорантних грана АСМ, а антеролатерално од перфоратора АСМ и АСМ (Слике 1, 2, 3 и 4).

Перфорантне гране АСМ одвајају се најчешће у близини места настанка АСМ (35,4%), а ређе од тачке терминалне бифуркације АСМ (10,4%). Постојало је од једне до пет (просечно три) артерија по хемисфери, пречника између $70 \mu m$ и $500 \mu m$ (просечно $236 \mu m$). Понирале су у мождано ткиво непосредно упоље од предњег дела оптичког тракта (Слика 3).

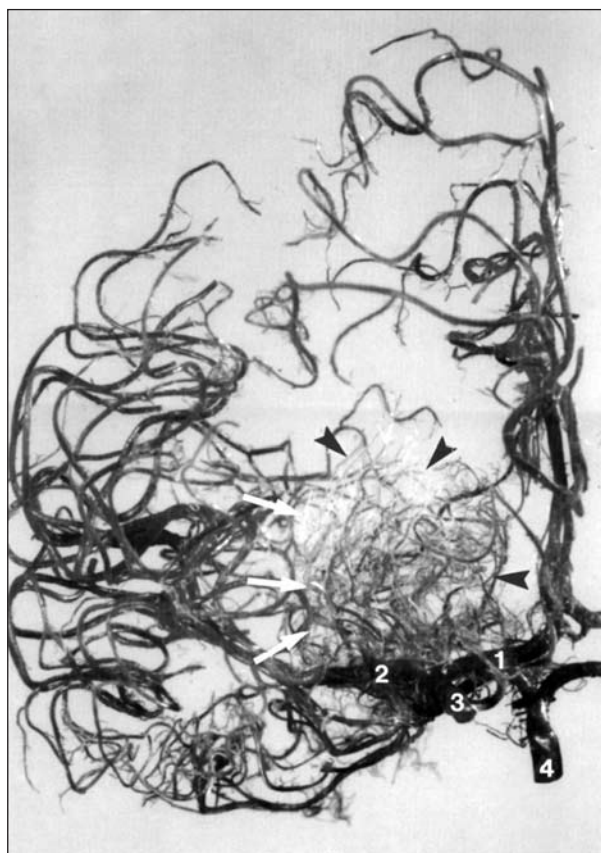
АСМ је у свим случајевима давала перфорантне гране које су полазиле од њеног цистерналног сегмента. Било их је од две до девет (у просеку 4,5), пречника од $90 \mu m$ до $600 \mu m$ (просечно $325 \mu m$). Могу се сврстати у две групе: проксималну и дисталну (Слика 3).

Дорзални део предњег крака, колена и задњег крака капсуле интерне најчешће васкуларизују латералне перфорантне гране АСМ. Средишњи део предњег крака снабдевају медијални перфоратори АСМ, док његов вентрални део исхрањују перфоратори пореклом из АСМ и Хојбнерова артерија. Средишњи део колена капсуле интерне снабдевају медијални перфоратори АСМ, док његов вентрални део углавном исхрањују перфоратори пореклом из АСМ и проксималног дела АСМ. Средишњи део задњег крака васкуларизују медијални перфоратори АСМ, као и прок-



СЛИКА 3. Поглед одоздо на леву АСМ (1), од које полазе перфорантне гране (стрелице). А. carotis interna (2) и њена перфорантна грана (3). АСМ (4) са перфорантном граном (5). Tractus opticus (6), substantia perforata anterior (7).

FIGURE 3. Ventral view of the left MCA (1) which gives rise to perforating branches (arrows). Internal carotid artery (2) and its perforating branch (3). AChA (4) with its perforating branch (5). Optic tract (6), anterior perforated substance (7).



СЛИКА 4. Лептоменинге и перфорантне гране (стрелице) десне ACA (1) и ACM (2). A. carotis interna (3), a. basilaris (4). Поглед спреда. Корозивни препарат.

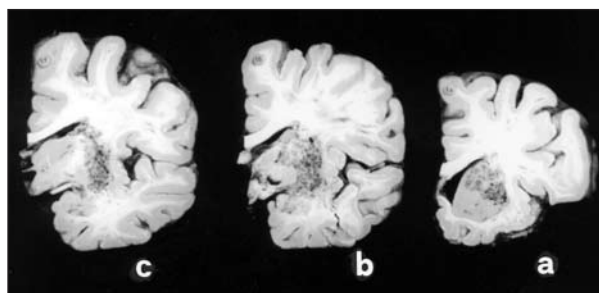
FIGURE 4. Leptomeningeal and perforating branches (arrows) of the right ACA (1) and MCA (2). Internal carotid artery (3), basilar artery (4). Rostral view. Plastic vascular cast.

симални перфоратори AChA каудално, док његов вентрални део исхрањују перфоратори пореклом из AChA. Ретролентиформни и сублентиформни делови капсуле интерне васкуларизовани су дисталним перфорантним гранама AChA.

Nucleus caudatus добија перфорантне гране из ACA и Хојбнерове артерије (ростровентрални део главе), из ACM (већи део главе и тела), из дисталног дела AChA (реп), као и гране из a. choroidea posterior lateralis (дорзални део). Највећи део путамена васкуларизују латерални перфоратори из ACM, а мање делове из ACA (ростровентрални део) и AChA (каудални део). Латерални сегмент *globus pallidus* снабдевају медијалне перфорантне гране ACM и делимично Хојбнерова артерија и ACA, а његов медијални сегмент ACI и AChA (Слике 5 и 6).

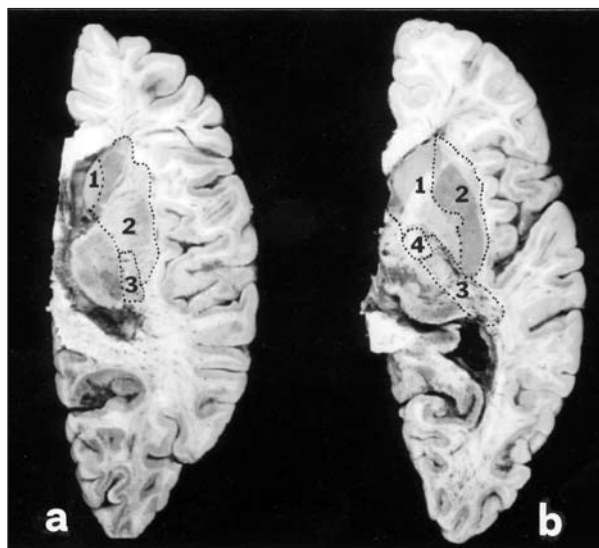
ДИСКУСИЈА

Наведене васкуларне територије нису сталне и непроменљиве. Бројност и развијеност перфоратора једне кранијалне артерије смањује учесталост и васкуларну зону суседних судова. У реципрочном односу су латералне перфорантне гране ACM и гране Хојбнерове артерије и AChA, као и медијалне перфорантне гране ACM и гране ACA, ACI и AChA [6, 15, 16]. Резултати наше студије о васкуларизацији кап-



СЛИКА 5. Коронарни пресеци леве хемисфере кроз *rostrum corporis callosi* (a), *foramen interventriculare* (b) и *corpus mammillare* (c). Перфорантне гране ACM су селективно убризгване смесом десетопроцентног црног туша и желатина.

FIGURE 5. Coronal sections of the left hemisphere through the rostrum of corpus callosum (a), through interventricular foramen (b), and through mammillary body (c). Perforating branches of MCA are selectively injected with the 10% mixture of black India ink and gelatin.



СЛИКА 6. Хоризонтални (аксијални) пресеци леве хемисфере кроз дорзални део (a) и вентрални део (b) *genu corporis callosi*. Подручја васкуларизације перфорантних грана (селективно убризгване смесом десетопроцентног туша и желатина разних боја) ACA (1), ACM (2), AChA (3) и ACI (4) означена су тачкастом линијом.

FIGURE 6. Horizontal (axial) sections of the left hemisphere through dorsal part (a), and the ventral part (b) of the genu of corpus callosum. Supplying regions of the perforating branches (selectively injected with the 10% mixture of India ink and gelatin of various colors) of ACA (1), MCA (2), AChA (3), and ICA (4) are marked by dotted line.

суле интерне и базалних једара су у сагласности са приказима других аутора [1, 3, 6-9, 14]. Постоје, међутим, неслагања око васкуларизације капсуле екстерне и клауструма. Устаљено је мишљење да ове структуре нису васкуларизоване перфорантним гранама ACM [1, 6-9]. Само један аутор сматра да капсула екстерна и клауструм у целини добијају перфораторе из ACM [3]. Наши налази указују на то да перфоратори ACM често васкуларизују вентралне делове капсуле екстерне и клауструма. Како је наше проучавање васкуларних зона прецизно обављено на серијским пресецима селективно убризганих хемисфера, сматрамо да су и резултати поуздани.

Атероми стабла могуће артерије могу да сузе и почетни отвор једне или више перфорантних артерија које полазе на том месту. Перфоратори се често одвајају у близини или од самог места рачвања могуће ар-

терије, где се обично развијају анеуризме. У том случају анеуризме могу да компримују или развуку оближњи перфоратор. Липохијалиноза и фибриноидна некроза, углавном изазване артеријском хипертензијом, могу да делују на два начина. Прво, могу да ослабе зид перфорантне артерије и доведу до микроанеуризме чија руптура води у интрацеребралну хеморагију и разарање највећег дела капсуле интерне и базалних једара. Друго, могу да доведу до оклузије перфорантне гране и последичне исхемије у централом пределу хемисфере. Како су анастомозе ових судова изузетно ретке, оклузија мањих перфоратора, или гране већег, ствара лакунарни инфаркт до 15 *mm* у пречнику. Међутим, оклузија већег перфоратора увек производи широку зону исхемије која обухвата и капсулу интерну и базална једра. У случајевима када такав перфоратор даје и лептоменингну грану могуће је постојање и дубоког и кортексног инфаркта.

ЗАКЉУЧАК

Из наведених података о микроанатомским одликама перфорантних грана може се закључити да сваки део базалних једара васкуларизују артерије из два или више извора, а један исти перфоратор може да васкуларизује две формације или више формација. Резултат овог закључка је да оклузија једне групе перфорантних грана не мора да доведе до манифестних знакова лезије, али може да створи лакунарни инфаркт који обухвата и базална једра и капсулу интерну. Као последица лезије неостријатума и његових кортексних и супкортексних веза могу се развити различити поремећаји: слабост мишића, моторна успореност, хемихореја, дисфазија, као и поремећаји пажње и меморије [7, 10, 11, 17, 18]. Оштећење кортиконуклеусног и влакана кортикоспиналног пута може да доведе до слабости мимичних мишића, дизартрије и чисте моторне хемипарезе или хемиплегије [10, 13]. Атаксија се може развити и као последица лезије фронтотентинских влакана [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gillilan LA. The arterial and venous blood supplies to the fore-brain (including the internal capsule) of primates. *Neurology* 1968; 18:653-70.
2. Lang J, Brunner FX. Über die Rami centrales der Aa. cerebri anterior und media. *Gegenbaurs Morph Jahrb* 1978; 124:364-74.
3. Kaplan HA. The lateral perforating branches of the anterior and middle cerebral arteries. *J Neurosurg* 1965; 23:305-10.
4. Marinković SV, Kovačević M, Marinković JM. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microsurgical anatomy of their extracerebral segments. *J Neurosurg* 1985a; 63:266-71.
5. Marinković SV, Milisavljević MM, Kovačević MS, Stević ZD. Perforating branches of the middle cerebral artery. Microanatomy and clinical significance of their intracerebral segments. *Stroke* 1985b; 6:1022-9.
6. Rosner SS, Rhoton AL, Ono M, Barry M. Microsurgical anatomy of the anterior perforating arteries. *J Neurosurg* 1984; 61:468-85.
7. Berman SA, Hayman AL, Hinck VC. Correlation of CT cerebral vascular territories with function: 3. middle cerebral artery. *Am J Neuroradiol* 1984; 142:1035-40.
8. Ghika J, Bogousslavsky J, Regli F. Deep perforators from the carotid system. Template of the vascular territories. *Arch Neurol* 1990; 47:1097-100.
9. Wolfram-Gabel R, Maillot CI. La vascularisation arterielle du noyau lenticulaire. *J Neuroradiol* 1995; 22:1-11.
10. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982; 32:871-6.
11. Kase CS, Maullsby GO, de Juan O, et al. Hemichorea-emiballism and lacunar infarction in the basal ganglia. *Neurology* 1981; 31:452-5.
12. Mohr JP. Progress in cerebrovascular disease. Lacunes. *Stroke* 1982; 13:3-10.
13. Rascol A, Clanet M, Manelfe C, et al. Pure motor hemiplegia: CT study of 30 cases. *Stroke* 1982; 13:11-7.
14. Salamon G. Atlas of the arteries of the human brain. Paris: Sandoz; 1973. p.22-79.
15. Yasargil MG. *Microneurosurgery*. Vol. I. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984. p.72-91.
16. Marinković S, Gibo H, Milisavljević M, Četković M. Anatomic and clinical correlations of the lenticulostriate arteries. *Clinical Anatomy* 2001; 14:190-5.
17. Naeser MA, Alexander MP, Helm-Estabrooks N, et al. Aphasia with predominantly subcortical lesion sites. Description of three capsular/putaminal aphasia syndromes. *Arch Neurol* 1982; 39:2-14.
18. Rosa A, Mizon JP. Hemiparesie crurale avec ataxie ipsilaterale. *Rev Neurol* 1984; 140:515-6.

BLOOD SUPPLY OF THE INTERNAL CAPSULE AND BASAL NUCLEI

Zdravko VITOŠEVIĆ¹, Mila ĆETKOVIĆ², Biljana VITOŠEVIĆ³, Darko JOVIĆ⁴, Nataša RAJKOVIĆ⁴, Milan MILISAVLJEVIĆ⁵¹Institute of Anatomy, School of Medicine, Kosovska Mitrovica; ²Institute of Histology and Embryology, School of Medicine, Belgrade; ³Academy of Sport, Leposavić; ⁴Clinic for Special Surgical Diseases, Clinical Centre, Banja Luka; ⁵Institute of Anatomy, School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

The internal capsule and basal nuclei are supplied by perforating branches of the anterior cerebral artery (ACA), Heubner's artery, middle cerebral artery (MCA), internal carotid artery (ICA) and anterior choroidal artery (AChA). Some of the mentioned perforators vascularize both the internal capsule and basal nuclei, while some of them also perfuse the adjacent brain structures. Dorsal part of the anterior limb, knee and posterior limb of the internal capsule are commonly supplied by lateral MCA perforators. The intermediate part of the anterior limb is perfused by medial MCA perforators, while its ventral part is nourished by ACA perforators and Heubner's artery. The intermediate part of the knee is supplied by medial MCA perforators, while its ventral part is mostly vascularized by ICA and proximal AChA perforators. The intermediate part of the posterior limb is perfused by medial MCA perforators anteriorly and the proximal AChA perforators posteriorly. The ventral part is supplied by AChA perforators. The retrolenticular and sublenticular portions of the internal capsule are mainly nourished by distal AChA perforators. The caudate nucleus is supplied by perforators of the ACA, MCA and AChA, as well as by branches of the lateral posterior choroidal artery. Most of the putamen is vascularized by MCA perforators, and smaller parts by ACA and AChA perforators. The lateral segment of the globus pallidus is perfused by MCA perforators and partially by Heubner's artery and ACA, while its medial segment is supplied by ICA and AChA perforators. The ACA perforators, that most often originate from the initial 5.9 mm of the A1 segment, range in

number from 1 to 5 (mean, 2.2) and in diameter between 80 μ m and 710 μ m (average, 295 μ m). Heubner's artery, which most often arises close to the anterior communicating artery, can be singular (72.5%), double (23%) or triple (4.5%). It varies in diameter from 190 μ m to 1,600 μ m (average, 750 μ m) and in length between 11 mm and 36 mm (mean, 22.4 mm). The MCA perforators, that most frequently originate from M1 segment (90.7%) and leptomeningeal branches (62.6%), range in number between 2 and 13 (mean, 8.1) and in diameter from 80 μ m to 1,300 μ m (mean, 520 μ m). Many perforators arise as individual vessels, and some of them with common trunks (70.8%). Medial and lateral group of these perforators can be distinguished. The ICA perforators, which more often arise close to the AChA originating site (35.4%) than from the ICA bifurcation point (10.4%), vary in number from 1 to 5 (average, 3) and in diameter between 70 μ m and 500 μ m (mean, 236 μ m). The AChA perforators that originate from its cisternal segment, range in number from 2 to 9 (mean, 4.5) and in diameter from 90 μ m to 600 μ m (mean, 325 μ m).

Key words: perforating arteries, cerebral arteries, supplying region

Zdravko VITOŠEVIĆ
Institut za anatomiju
Medicinski fakultet
Kosovska Mitrovica
Tel: 028 424 006

АПСЦЕСИ СЛЕЗИНЕ

Никица ГРУБОР¹, Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ², Владимир РАДАК¹

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Апсцес слезине је ретко обољење, али његова учесталост стално расте. У раду је приказано девет болесника код којих је дијагностикован апсцес слезине, који су лечени на Институту за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду од 1. јануара 1986. до 15. маја 2004. године. Апсцес слезине је настао као компликација ендокардитиса код четири болесника, повреде код два болесника, апсцеса корена зуба код једног, док се код два болесника јавио као компликација хемиотерапије код обољења крви. Сви болесници су имали повишену телесну температуру, док је бол у трбуху имало седам болесника, бол у левом рамену четири, а мучнину праћену повраћањем је имао један болесник. Леукоцитоза је утврђена код шест болесника, плеурални излив са леве стране код четири, елевација леве дијафрагме код једног, а базална пнеумонија такође код једног болесника. Ултрасонографија и компјутеризована томографија (СТ) су се показале као најбоље дијагностичке методе. Код три болесника СТ је био кориснији у дијагностиковању мултиплих ситних апсцеса који се нису видели на ултрасонограму. Осим лечења применом антибиотских лекова, осам болесника је лечено и спленектомијом. Један болесник је успешно лечен конзервативним методима, и то комбинацијом великих доза антибиотских лекова. Културом гноја из апсцеса изоловани су: *Enterococcus* (код три болесника), *Streptococcus a haemolyticus* (код једног болесника), *Staphylococcus epidermidis* и *Candida albicans* (код једног болесника), *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* (код једног болесника), *Staphylococcus aureus* и *Salmonella enteritidis* (код једног болесника). Код једног болесника култура гноја је била стерилна. Аутори сматрају да су спленектомија и примена антибиотских лекова (после урађеног антибиограма) метод избора у лечењу апсцеса слезине. Конзервативно лечење се може применити само у ретким случајевима.

Кључне речи: слезина, апсцес, спленектомија

УВОД

Први апсцес слезине је описао Хипократ. Апсцес слезине је ретко обољење, јавља се у свим узрастима, а мушкарци од њега оболевају скоро два пута чешће од жена. У више аутопсијских студија забележена је инциденција апсцеса слезине од 0,14 до 0,75% код обдукованих болесника [1, 2]. Учесталост апсцеса слезине је током последње две деценије у порасту, пре свега, због пораста броја особа оболелих од сиде, затим све чешће примене агресивне хемиотерапије, нарочито у мијелопролиферационим болестима и после трансплантације органа. Гљивични апсцес слезине, који је био непознат до 1970. године, све је учесталији, што је могућа последица велике примене антибиотских лекова, пораста броја имунокомпромитованих болесника, пре свега, оболелих од сиде и са трансплантираним органом [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикаже наше петнаестогодишње искуство у лечењу болесника с апсцесом слезине.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1. јануара 1986. до 15. маја 2004. године на Институту за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду лечено је девет болесника код којих је дијагностикован апсцес слезине (четири жене и пет мушкараца), просечне старости од 45 година (16-69 година).

Обољења која су довела до апсцеса слезине била су: септични ендокардитис (код четири болесника), траума (код два болесника), апсцес корена зуба (код једног болесника), док је код два болесника апсцес слезине настао током хемиотерапије због обољења крви. Солитарни апсцес је дијагностикован код шест, а мултипли апсцеси су утврђени код три болесника.

У дијагностиковању апсцеса слезине коришћени су ултрасонографија, компјутеризована томографија (СТ), сцинтиграфија и стандардна радиографија грудног коша и абдомена. Ултрасонографски преглед је урађен код свих болесника, а СТ код седам. Осам болесника је лечено спленектомијом, док је један болесник лечен само применом антибиотских лекова.

РЕЗУЛТАТИ

Подаци о болесницима, дијагностичким процедурама, лечењу и исходу лечења дати су у табелама 1 и 2.

На радиографским налазима грудног коша код четири болесника је уочен плеурални излив са леве стране, код једног болесника елевација леве дијафрагме, базална пнеумонија такође код једног болесника, док је код три болесника налаз био нормалан.

Код три болесника дијагностиковани су мултипли, мањи апсцеси који нису уочени на ултрасонограму, док је солитарни апсцес дијагностикован код шест болесника. У дијагностиковању мултиплих апсцеса слезине код свих болесника је налаз СТ био кориснији у односу на ултрасонографију.

ТАБЕЛА 1. Клинички подаци о девет болесника с апсцесом слезине.
TABLE 1. Clinical data of nine patients with splenic abscess.

Бр. No.	Године, пол Age, sex	Предиспонирајући фактор Predisposing factor	Симптоми и физикални налаз Symptoms and physical findings	Ле WBC	Хемокултура Blood culture	Узročник Causative agent
1.	66 M / Male	Ендокардитис Endocarditis	Температура, дрхтавица, малаксалост Fever, chills, weakness	4.9x10 ⁹ /l	Enterococcus	Enterococcus
2.	30 Ж / Female	Апсцес корена зуба Dental abscess	Температура, плеурални бол, бол испод ЛРП Fever, pleuritic chest pain, LUQ pain	19.3x10 ⁹ /l	Staphylococcus epidermidis	Streptococcus a hemolyticus
3.	51 Ж / Female	Ендокардитис Endocarditis	Температура, малаксалост, бол испод ЛРП Fever, weakness, LUQ pain	20x10 ⁹ /l	Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans	Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Candida albicans
4.	16 M / Male	Хемиотерапија обољена крви Chemotherapy	Температура, малаксалост, мучнина, бол испод ЛРП Fever, weakness, vomiting, LUQ pain	14.5x10 ⁹ /l	Staphylococcus epidermidis, Candida albicans	Staphylococcus epidermidis, Candida albicans
5.	63 M / Male	Ендокардитис Endocarditis	Температура, малаксалост, бол у трбуху Fever, weakness, abdominal pain	4.8x10 ⁹ /l	Candida albicans, Klebsiella pneum., Acinetobacter	Enterococcus
6.	69 Ж / Female	Хемиотерапија обољена крви Chemotherapy	Температура, малаксалост, бол испод ЛРП, плеурални бол Fever, weakness, LUQ pain, pleuritic chest pain	14.4x10 ⁹ /l	Staphylococcus aureus	Staphylococcus aureus, Salmonella enteritis
7.	16 M / Male	Траума месец дана пре операције Trauma one month ago	Температура, малаксалост, бол испод ЛРП, бол у левом рамену Fever, weakness, LUQ pain, left shoulder pain	12.5x10 ⁹ /l	Негативна Negative	-
8.	46 Ж / Female	Траума три године пре операције Trauma three years ago	Температура, малаксалост, дрхтавица Fever, weakness, chills	5.4x10 ⁹ /l	Негативна Negative	Enterococcus
9.	22 M / Male	Ендокардитис Endocarditis	Температура, малаксалост, дрхтавица Fever, weakness, chills	11.2x10 ⁹ /l	Негативна Negative	Негативна Negative

ЛРП – леви ребарни лук
LUQ – left upper quadrant of the abdomen

ТАБЕЛА 2. Дијагностичке процедуре и клинички ток код девет болесника с апсцесом слезине.
TABLE 2. Diagnostic studies and clinical course of nine patients with splenic abscess.

Бр. No.	РТГ грудног коша Chest X-Ray	РТГ абдомена Abdominal X-ray	Ултразвук Ultrasound	СТ	Лечење Treatment	Трајање хоспитализације Duration of hospitalization	Исход Outcome
1.	Плеурални излив с леве стране Left pleural effusion	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess (54x43 mm)	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (500 g)	19 дана /days	Жив Alive
2.	Базална пнеумонија с леве стране Left basal pneumonia	Нормалан Normal	Спленомегалија Splenomegaly	Мултипли апсцеси у слезини и јетри Multiple splenic and liver abscesses	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (950 g)	12 дана /days	Жив Alive
3.	Плеурални излив с леве стране Left pleural effusion	Спленомегалија Splenomegaly	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess (65x30x50 mm)	Мултипли апсцеси Multiple splenic abscesses (20-70 mm)	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (1350 g)	35 дана /days	Умрла Dead
4.	Нормалан Normal	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly	-	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (1050 g)	21 дан /days	Жив Alive
5.	Плеурални излив с леве стране Left pleural effusion	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess (110x110 mm)	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly (160x130x80 mm)	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (1150 g)	24 дана /days	Жив Alive
6.	Нормалан Normal	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly (70x38 mm)	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (850 g)	14 дана /days	Жив Alive
7.	Плеурални излив с леве стране Left pleural effusion	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly (60x50 mm)	Конзервативно (антибиотици) Conservative (antibiotic therapy)	45 дана /days	Жив Alive
8.	Елевирана лева дијафрагма ENGLESKI??	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине, спленомегалија Solitary splenic abscess, splenomegaly (100x85 mm)	-	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (950 g)	9 дана /days	Жив Alive
9.	Нормалан Normal	Нормалан Normal	Солитаран апсцес слезине Solitary splenic abscess (50x45 mm)	Мултипли апсцеси слезине Multiple splenic abscesses	Спленектомија и антибиотици Splenectomy and antibiotic therapy (750 g)	8 дана /days	Жив Alive

Из апсцеса слезине седам болесника изоловани су узрочници обољења: *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus α haemolyticus*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Candida albicans* и *Staphylococcus epidermidis* код солитарног, а *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* код мултиплог апсцеса. Хемокултура је рађена код свих болесника, а налаз је био позитиван код шест. Код три болесника од поменутих шест изолована је полимикробна флора.

Од осам болесника лечених спленектомијом код три је перзистирала повишена телесна температура неколико дана после операције, боравак у болници је трајао дуже, а затим је лечење настављено на Институту за кардиоваскуларне болести КЦС, где је једна болесница после месец дана умрла од ендокардитиса. Остали оперисани болесници су се брзо опоравили. После операције преписани су антибиотски лекови према антибиограму.

Болесник код којег се апсцес слезине јавио око месец дана после трауме лечен је конзервативним методом – применом антибиотских лекова. Током лечења добио је и менингитис, али су и он и апсцес слезине излечени применом великих доза комбинације антибиотских лекова: гентамицина (*Garamycin*), цефалотина (*Keflin*) и карбенцилина (*Ruopen*). Уследили су клиничко побољшање здравља болесника, повлачење знакова менингитиса, резолуција а потом и потпуна санација апсцеса слезине [4].

Осам болесника пуштено је кући после осам до 45 дана болничког лечења (просечно време хоспитализације било је 20,6 дана).

ДИСКУСИЈА

У првој половини двадесетог века премортусна дијагноза апсцеса слезине се ретко постављала. Увођење ултрасонографије и компјутеризоване томографије омогућило је постављање тачне дијагнозе, па су, самим тим, и резултати лечења знатно побољшани.

Апсцеси слезине могу настати хематогеним путем, најчешће код ендокардитиса и сепсе. Ређе настају контаминацијом или ширењем инфекције са суседних органа и структура, а још ређе су компликација хемоглинопатија (посебно анемије српастих ћелија), имуносупресивних стања, сиде, агресивне хемиотерапије и трауме [1, 5-7]. Код 49-68% болесника за стварање апсцеса слезине одговорна је метастатска хематогена инфекција [8-10]. Апсцеси слезине најчешће могу настати услед инфекције код ендокардитиса (10-20% оболелих особа) [8]; следе уринарне и интраабдоменске инфекције [8, 9], интравенска злоупотреба наркотика и други извори инфекције [7, 11-13], као што су инфекције зуба [1, 14], остеомијелитис [15], инфициране васкуларне протезе [16], грудне инфекције [17], инфицирани Ле Винов (*Le Veen*) перитонеојугуларни шант [18] и постоперационе бактеријемije [19]. Ширење инфекције са суседних органа *per continuitatem* забележено је код 6-15% болесника с апсцесом слезине [2, 8, 9]. Апсцес слезине се хируршки лечи као компликација перинефритичног апсцеса [20], Кронове (*Crohn*) болести колона [21], карцинома колона [22], перфорације гастричног ул-

куса [19], некротизирајућег панкреатитиса, дивертикулитиса [10], перихепатичног и субфреничног апсцеса [1].

Посттрауматски апсцеси настају на бази контузије слезине и инфекције централног или супкапсулног хематома, што се дешава врло ретко, јер само око 1% повреда слезине пролази без акутних симптома, те остају непримећене [23]. Код трауме често се јавља латентни период између повреде и настанка апсцеса, који је обично дужи од две недеље [1, 23]. Забележени су и појединачни случајеви инфекције хематома слезине неколико година после повреде трбуха [4, 24]. Извор инфекције хематома најчешће су инфекције коже [23] и инфицирани преломи великих костију [1, 23].

Апсцес слезине се јавља код болесника с анемијом српастих ћелија [25], таласемије [26] и леукемије [9]. Хемоглинопатије су раније биле одговорне за настанак апсцеса слезине код 12% болесника, док је данас овај број много мањи (око 6%) [2, 7, 10]. Код ових обољења најпре се јављају микроинфаркти у слезини, затим поремећаји у слезинској архитектури и функцији који предиспонирају стварање апсцеса [6, 27]. Секундарна инфекција код инфаркта слезине може настати хематогено преко слезинске артерије [28], масном емболизацијом код Вебер-Кристијанове (*Weber-Christian*) болести [29] или септичном емболизацијом преко инфицираног угрушка из шупљине срца код ендокардитиса или аритмије [30].

Имунодефицијенција је данас врло важан фактор у појави апсцеса слезине. Имунодефицијентна стања настају после трансплантације органа, као и агресивне примене хемиотерапеутика и кортикостероидних лекова у лечењу малигних обољења и сиде. Према новијим извештајима, чак 18-28% болесника с апсцесом слезине било је имунокомпромитовано [8], од чега је 8,9% њих било инфицирано вирусом сиде [9].

У другој половини 20. и почетком 21. века број имунокомпромитованих болесника се знатно увећао. Код ових болесника дошло је и до пораста броја особа оболелих од гљивичних апсцеса – са 0,8 на 25,8% [1, 2, 6], при чему су сојеви рода *Candida* заступљени код више од 70% болесника [2], знатно ређе *Aspergillus* [31], *Cryptococcus neoformans* [32], *Aureobasidium pullulans* [33] и *Blastomyces dermatitidis* [34]. Гљивични апсцеси слезине су код око 90% болесника мултипли [3], за разлику од бактеријских апсцеса слезине, који су солитарни у 74% случајева [2, 10]. Бактерије које су најчешће биле изоловане из апсцеса слезине су: *Staphylococcus* (16-20%), *Streptococcus* (6-22%), *Salmonella* (11-16%), *Escherichia coli* (11-13%), *Pseudomonas* (1-6%), *Enterococcus* (4-6%) и анаероби (4-18%). Стерилне културе су забележене код 11-29% болесника с апсцесом слезине [1, 2, 15], а полимикробна флора је изолована код 11-36% (просечно 30%) болесника с апсцесом слезине. Анаеробне бактерије су вероватно чешће заступљене него што се мисли код полимикробне инфекције [2]. Сматра се да оне изазивају бар 50% апсцеса слезине [27].

Пре него што су почели да се примењују антибиотски лекови, апсцес слезине је откриван код 1,5-1,8% болесника са тифусном грозницом, а данас су ретка компликација инфекције узрокова-

не салмонелом [32, 33]. Апсцес слезине ретко могу изазвати микобактерије, као што су *Mycobacterium tuberculosis* [35], *Mycobacterium avium intracellulare* [36] и *Mycobacterium genavense* [37], а скорашња истраживања говоре о 4-7,8% случајева, и то скоро искључиво код имунокомпромитованих болесника [1, 2, 9, 11].

Налази хемокултуре су позитивни код 31-59% болесника, а најмање један микроорганизам из апсцеса изолован је код 24-44% болесника. Ова, релативно мала, стопа позитивних налаза хемокултуре највероватније је последица претходне примене антибиотских лекова, примене антибиотских лекова у време узимања хемокултуре, узимања крви за хемокултуру у неподесно време, као и кашњења са засејавањем крви на хранљиве подлоге.

Код апсцес слезине, слезина је увећана код 31-40% болесника. Најмања забележена тежина била је 150 g, а највећа чак 5700 g [1]. Преоперационо дијагностиковање апсцеса слезине у прошлости било је веома тешко, јер је и симптоматологија била прилично нетипична. Такође, код 20% болесника постоје и друга обољења и стања, као што су дијабетес, алкохолизам, наркоманија, реуматидни артритис, амилоидоза, Фелтијев (*Felty*) синдром и породична хемолитичка жутица, па се симптомима апсцеса слезине дуго тумаче симптомима ових обољења и стања. Ова обољења и стања често знатно смањују општу отпорност организма. Нажалост, код око 30% болесника апсцес слезине се дијагностикује тек на аутопсији.

Дијагностиковање апсцеса слезине данас не би требало да буде особит проблем. Класични тријас – температура, леукоцитоза и бол у горњем левом квадранту трбуха – указују на могући апсцес слезине. Повишена температура јавља се код 90% болесника, а леукоцитоза код 88% [2, 9, 10]. Клинички знаци апсцеса слезине могу изостати код имунодефицијентних болесника. Ређи симптоми су наузега и повраћање (14-38%), дифузни бол у абдомену (24-45%), бол у горњем левом квадранту трбуха (46-60%), осетљивост трбуха (46-60%), посебно горњег левог квадранта (38%), спленомегалија (31-56%), плеурални бол (14%), бол у левом рамену (4%), плеурално тресење (2%) [1, 2, 8-10]. Необјашњива тромбоцитоза код болесника са сепсом указује на могући апсцес слезине [38].

Промене код апсцеса слезине забележене су и на радиограмима плућа и грудног коша код 33-80% болесника [1, 2, 9]. Најчешћи су плеурални изливи са леве стране, базална пнеумонија и елевирана лева хемидијафрагма [38]. Налаз радиографије трбуха код 25-69% болесника указује на мекоткивну масу, екстралуминалну гасну колекцију [1, 2, 9] или гасно-течни ниво у горњем левом квадранту који припада желуцу [38].

Радиоизотопска дијагностика са техницијумом ($^{99\text{Tc}}$), односно галијумом ($^{67\text{Ga}}$) се показала поузданом код 80-90% болесника, нарочито ако су апсцеси били већи од 2 cm, јер ту нису забележени лажни позитивни налази. Дијагностиковање мањих апсцеса овим методом је врло ретко [12].

Ултрасонографија је веома моћан метод у дијагностиковању апсцеса слезине. Сензитивност ултрасо-

нографије се процењује на 75-90% [2, 9] и због тога се она сматра методом избора, поготово што је широко доступна и јефтина. Промене на апсцесу уочене на ултрасонограму су обично хипоехогене или анехогене, понекад слабо ограничене неправилним зидом, са мешовитим унутрашњим ехоима [39]. Фибринске преграде у апсцесу, међутим, могу дати лажну слику мултиплих апсцеса [39].

Компјутеризована томографија (СТ) се показала најпоузданијим дијагностичким методом [12], нарочито када су у питању мултипли и апсцеси мањих димензија, чак и од неколико милиметара. У дијагностиковању апсцеса слезине СТ се са сензитивношћу од 96% показао много кориснијим од ултрасонографије [2]. На налазу СТ апсцеса слезине уочавају се типичне промене у паренхиму слезине мале густине, а након примене контраста *i.v.* обично нема појачања густине на ивицама апсцеса [38]. Понекад је тешко и помоћу СТ разликовати апсцес слезине од инфаркта слезине [11]. Увођењем ултрасонографије и СТ, ангиографије су изгубиле на значају [12]. Када су рађене, на њиховим налазима слезине патолошке промене су биле забележене код 80% болесника [1].

Спленектомија је оптимални метод лечења. Може се извести кроз медијалну лапаротомију кад се сумња на апсцесе у другим абдоменским органима, а кад је дијагноза изолованог апсцеса слезине несумњива, спленектомију је најлакше извести кроз леву супкосталну лапаротомију [4, 12]. Антимикробну терапију треба кориговати на основу антибиограма.

У последњој деценији 20. века перкутана аспирација вођена ултрасонографијом или СТ или дренажа катетером постала је врло заступљена, а индикована је, пре свега, код болесника код којих није могуће побољшати стање имунског система. Стопа успешности перкутане дренаже је 75-100% [9, 40, 41]. Чак и у случају неуспеха могуће је урадити спленектомију [8, 9]. Дужина хоспитализације болесника зависи од метода лечења: дуже је код болесника код којих се покушало са спасавањем слезине (32,6 дана), него код болесника код којих је иницијално урађена спленектомија (17,5 дана). Срећом, то није било праћено повећањем mortalитета, па је разумно најпре покушати перкутану дренажу, нарочито код имунокомпромитованих болесника [8, 9]. Мултилокулни апсцеси, септираност, густ садржај и руптура апсцеса са крвављењем сматрају се релативним контраиндикацијама за перкутану дренажу [8, 9].

Примена конзервативног метода лечења је ретко кад успешна. Успешнија је у лечењу чистих гљивичних апсцеса амфотерицином В, а резолуција се прати на серијским ултрасонографским и СТ налазима [2, 3, 42]. До сада је приказано неколико таквих случајева [4, 43, 44].

Ако се апсцес слезине не излечи, скоро 100% болесника може да заврши фатално, док је код хируршки лечених болесника mortalитет 0-14% [1, 2]. Код имунокомпромитованих болесника mortalитет је знатно већи [2, 9]. У време пре него што је почела употреба антибиотика смртност је била 15-85% [1, 23]. Применом антибиотика и увођењем спленектомије уместо дренаже апсцеса стопа mortalитета је почела да се смањује. Међутим, седамдесетих година 20. века

забележен је пораст стопе морталитета на 70%, што се тумачило кашњењем у постављању дијагнозе, па тако и спленектомије. Код рано дијагностикованог апсцеса слезине морталитет је био само 7%. Код солитарних апсцеса, пак, слезина је примарно захваћена, клиничка слика је јаснија, дијагноза се лакше поставља, операција се предузима раније, па је и прогноза боља а морталитет мањи [7]. Мултипли апсцеси се обично јављају у склопу сепсе, при чему често постоје апсцеси у другим органима, због чега се на апсцес слезине помишља касније, дијагноза се поставља касно, па се касни и са операцијом, услед чега су и резултати лечења лошији [7, 12].

ЗАКЉУЧАК

Спланектомија је стандард у лечењу апсцеса слезине, а код великог броја болесника и дефинитивни метод лечења.

Због функција имунског система, било би корисно сачувати слезину или неки њен део кад год је то могуће. То се, нажалост, врло ретко дешава. Код мултиплих апсцеса постоји ризик да у сачуваном ткиву слезине остану апсцеси. Кад су у питању солитарни апсцеси, они се најчешће јављају код болесника са септичним ендокардитисом код којих се дуго примењују антибиотски лекови. Кад се ови болесници упуте на хируршко лечење, по правилу је у питању огроман, централнолокализован апсцес слезине који је разорио највећи део паренхиме слезине, тако да је њено очување немогуће. С друге стране, у питању може да буде и апсцес слезине изазван резистентним бактеријским сојевима, те су неопходне потпуна ексцизија слезине, издашна лаважа и дренажа, како би се инфекција могла сузбити. Због наведених разлога, ни код једног од наших болесника очување дела или целе слезине није било ни оправдано, ни ти могуће.

Примена конзервативног метода лечења је ретко кад успешна, а најчешће се користи у лечењу гљивичних апсцеса. Перкутана дренажа, као алтернатива спленектомији, индикована је код болесника за које се верује да не би поднели лапаротомију и код имунокомпромитованих болесника. Антибиотски лекови се морају примењивати према антибиограму, а са њиховом применом треба наставити још неколико дана после нестанка клиничких симптома, али не дуже од две недеље, осим ако то не захтева основно обољење или нека друга компликација.

ЛИТЕРАТУРА

- Chun CH, Raff MJ, Contreras L. Splenic abscess. *Medicine* 1980; 59:50-65.
- Nelken N, Ignatius J, Skinner M, Christensen N. Changing clinical spectrum of splenic abscess. A multicenter study and review of the literature. *Am J Surg* 1987; 154:27-34.
- Helton WS, Carrico CJ, Zaveruha A, Schaller R. Diagnosis and treatment of splenic fungal abscesses in the immunosuppressed patient. *Arch Surg* 1986; 121:580-6.
- Čolović M, Čolović R, Kostić K, Savić M, Dragičević B. Apссes slезine (prikaz dva slučaja). *Acta Chir Jugosl* 1986; 33(Suppl 2):229-37.
- Elting AW. Abscess of the spleen. *Ann Surg* 1915; 62:182-92.
- Chulay JD, Lankerani MR. Splenic abscess: Report of 10 cases and review of the literature. *Am J Med* 1976; 61:513-22.
- Gadacz T, Way LW, Dunphy JE. Changing clinical spectrum of splenic abscess. *Am J Surg* 1974; 128:182-7.
- Phillips GS, Radosevich MD, Lipsett PA. Splenic abscess: Another look at an old disease. *Arch Surg* 1997; 132:1331-5.
- Ooi LLPJ, Leong SS. Splenic abscesses from 1987 to 1995. *Am J Surg* 1997; 174:87-93.
- Alonso-Cohen MA, Galera MJ, Ruiz M, La Calle JP Jr. Splenic abscess. *World J Surg* 1990; 15:513-7.
- Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, et al. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992; 112:781-7.
- Gadacz TR. Splenic abscess. *World J Surg* 1985; 9:410-5.
- Fry DE, Richardson JD, Flint KN. Occult splenic abscess: An unrecognized complication of heroin abuse. *Surgery* 1978; 84:650-4.
- Gisi P, Graham DB. Splenic abscess: Two case reports. *SDJ Med* 1992; 45:37-40.
- Ooi LLPJ, Nambiar R, Rauff A, et al. Splenic abscess. *Aus NZJ Surg* 1992; 62:780-4.
- Fonseca V, Baillod R, Berger L, et al. Splenic abscess in patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:273-5.
- Faught WE, Gilbertson JJ, Nelson EW. Splenic abscess: Presentation, treatment options and results. *Am J Surg* 1989; 158:612-4.
- Stringel G, Anderson N, Martin D. Splenic abscess. *Can J Surg* 1985; 28:269-70.
- Linos DA, Nagorney DM, McIlrath DC. Splenic abscess: The importance of early diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:261-4.
- Rieber K, Leventhal I. Splenic abscess as a complication of perinephric abscess. *Urology* 1987; 30:269-71.
- Wechter DG, Willson RA. Splenic abscess: A rare complication of Crohn's colitis. *Dig Dis Sci* 1985; 30:802-6.
- Kawamoto K, Teramoto T, Watanabe M, et al. Splenic abscess associated with colonic cancer: A case report. *Jpn J Clin Oncol* 1993; 23:384-8.
- Inlow WD. Traumatic abscess of the spleen. *Ann Surg* 1927; 85:368-72.
- Toeves CC, Beilman GJ. Splenic abscess 10 years after splenic trauma: A case report. *Am Surg* 2000; 66(2):204-5.
- Kalawole TM, Bogrer SP. Splenic abscess and the gene for hemoglobin S. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 119:175-83.
- Watanapa P, Vaathanophas V. Splenic abscess at Siriraj Hospital, Thailand. *J Med Assoc Thai* 1989; 72:481-6.
- Sarr MG, Zuidema GD. Splenic abscess presentation, diagnosis and treatment. *Surgery* 1982; 92:480-5.
- Allison DJ, Fletcher DR, Gordon Smith EC. Therapeutic arterial embolization of the spleen: A new cause of free intraperitoneal gas. *Clin Radiol* 1981; 32:617-21.
- Lemley DE, Chun B, Cupps TR. Sterile splenic abscess in Weber-Christian disease: Unique source of abdominal pain. *Am J Med* 1987; 83:567-70.
- Baruch Y, Levy Y, Brook U, et al. Splenic abscess diagnosed with the aid of computerized tomography: Report of two cases. *Br J Surg* 1981; 68:137-8.
- Johnson JD, Raff MR. Fungal splenic abscess. *Arch Intern Med* 1984; 144:1987-93.
- Reblin T, Mayer A, Albrecht H, Greten H. Disseminated cryptococcosis in a patient with AIDS. *Mycoses* 1994; 37:270-9.
- Salkin IF, Martinez JA, Kemna ME. Opportunistic infection of the spleen caused by *Aureobasidium pullulans*. *J Clin Microbiol* 1986; 23:828-31.
- Dubuisson RL, Jones TB. Splenic abscess due to blastomycosis: Sonographic and CT evaluation. *Am J Roentgenol* 1983; 140:66-8.
- Cohen JI, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. *Medicine* 1987; 66:349-88.
- Agarwala S, Bhatnagar V, Mitra DK, et al. Primary tubercular abscess of the spleen. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1580-81.
- Wolf MJ, Bitran J, Northland RG, Levy IL. Splenic abscesses due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Rev Inf Dis* 1994; 19:871-5.
- Johnson JD, Raff MJ, Drasin GF, Daffner RH. Radiology in the diagnosis of the splenic abscess. *Rev Infect Dis* 1985; 7:10-20.
- Pawar S, Kay CJ, Gonzales R. Sonography of splenic abscess. *Am J Roentgenol* 1982; 138:259-62.

40. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, Chang T. Splenic abscess: Sonographic diagnosis and percutaneous drainage. *Gastrointest Radiol* 1992; 17:262-6.
41. Chou TH, Tiu CM, Chiou HJ, et al. Ultrasound- guided interventional procedures in splenic abscesses. *Eur J Radiol* 1998; 28:167-70.
42. Shirkhoda A, Lopez-Berestein G, Holbert JM, Luna MA. Hepatosplenic fungal infection: CT and pathologic evaluation after treatment with liposomal amphotericin B. *Radiology* 1986; 159:349-53.
43. Dulewski J, Portnoy J, Mendelson J. Antibiotic treatment of splenic abscess. *Ann Intern Med* 1979; 91:493.
44. Jelobe OMP, Melnick SC. Splenic abscess: Successful nonsurgical therapy. *Postgrad Med J* 1983; 59:386.

ABSCESS OF THE SPLEEN

Nikica GRUBOR¹, Radoje ČOLOVIĆ¹, Nataša ČOLOVIĆ², Vladimir RADAK¹

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Splenic abscess is a rare disease but with increasing frequency. The authors present 9 patients with splenic abscess treated at the Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, in a period from January 1, 1986 to May 15, 2004. Splenic abscess was the complication of septic endocarditis in 4, trauma in 2, dental infection in 1, while in 2 cases it was the complication of chemotherapy in myeloproliferative disorders. All 9 patients had fever, 7 – abdominal pain, 4 – left shoulder pain, and 1 patient had nausea and vomiting. Higher white blood count was found in 6 patients, pleural effusion in 4, elevated left hemidiaphragm in 1 and basal pneumonia in 1 patient as well. Ultrasonography and CT were the most reliable diagnostic procedures. CT was superior in diagnosis of multiple small abscesses. Culture of the pus recovered the *Enterococcus* in 3 cases, *Streptococcus α hemolyticus* in 1, *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans* in 1, *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* and *Candida albicans* in 1, *Staphylococcus aureus* i

Salmonella enteritidis in 1 case. Eight patients underwent splenectomy and 1 was cured by combined antibiotics in high doses. One patient died postoperatively due to septic endocarditis that had been present before surgery. The authors believe that splenectomy and antibiotics administered according to drug susceptibility test as well as management of underlying disease are the method of choice for splenic abscess treatment. Conservative antibiotic treatment is indicated in selected cases only.

Key words: spleen, abscess, splenectomy

Nikica GRUBOR
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 361 8669
E-mail: ngrubor@eunet.yu

ОДНОС ПАТОАНАТОМСКОГ СУПСТРАТА И РАСПРОСТРАЊЕНОСТИ БАКТЕРИЈСКЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД АКУТНИХ ОБОЉЕЊА БИЛИЈАРНОГ ТРАКТА

Александар Р. КАРАМАРКОВИЋ¹, Нада ПОПОВИЋ², Ђорђе БАЈЕЦ¹, Василије ЈЕРЕМИЋ¹,
Владимир ЂУКИЋ¹, Дејан РАДЕНКОВИЋ¹, Весна БУМБАШИРЕВИЋ², Павле ГРЕГОРИЋ¹

¹Центар за ургентну хирургију, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Акутна билијарна обољења су једна од најчешћих индикација за хируршко лечење у абдоменској хирургији. Инфекција бактеријама је значајан фактор за настанак и развој патоанатомског супстрата. Септичне компликације су најбитнији фактор морбидитета и mortalитета у билијарној хирургији. Аутори приказују резултате проспективне студије којом је обухваћено 60 болесника с акутним билијарним обољењима. Болесници су лечени хируршки у периоду од 48 сати од настанка тегоба (група I: 30 болесника) и након периода од 48 сати до пет дана (група II: 30 болесника). Присуство бактерија у билијарном тракту утврђено је код 43% болесника групе I и 70% испитаника групе II ($p < 0,05$). Издвојено је 13 различитих бактеријских врста, али је највише било Грам-негативних аероба (69%). *Escherichia coli* је најчешће изолована бактерија (42%). Инциденција бактериобилије је у блиској вези са хистопатолошким налазом хируршки одстрањене оболеле жучне кесе: 79% у акутној лезији и 18% у хроничној лезији ($p < 0,01$). Интраабдоменске и системске септичне компликације су уочене искључиво код болесника са изолованим бактеријама у жучи. Рана хируршка интервенција код болесника с акутним билијарним обољењем елиминисе жариште инфекције и прекида развој локалних и системских септичних компликација.

Кључне речи: бактериобилија, акутна билијарна обољења, билијарна инфекција

УВОД

И поред значајног напретка у хируршким и конзервативним методима лечења, инфекције билијарног тракта значајно повећавају стопу морбидитета и mortalитета [1]. Акутна билијарна обољења су свакодневни хируршки проблем чија је учесталост у сталном порасту. Бактеријска компонента у склопу сложених патоанатомских и патофизиолошких промена код акутних билијарних обољења има велики значај [2]. Доказана је блиска веза између присуства бактерија у жучи и инциденције постоперационих интраабдоменских и септичних компликација [3-6].

У физиолошким условима жуч је стерилна, али појава бактерија у жучи у условима поремећеног билијарног протока јесте основни предилекциони фактор за настанак и развој акутне билијарне инфекције [7]. У групи елективних (тзв. хладних) холецистектомија код болесника са малим ризиком за настанак инфекције, инциденција бактериобилије је 10-15% [3, 8, 9]. Када су присутни фактори ризика (акутни холециститис, нефункционална жучна кеса, калкулоза холедохуса), могућност за настанак бактеријске инфекције у билијарном тракту је од 20 до 80% [3, 10, 11]. Код болесника са израженом билијарном опструкцијом и акутним холангитисом бактеријски налаз културе жучи је скоро 100% позитиван [12, 13].

Бактерије могу доспети у билијарно стабло директном асцендентном пропагацијом из дуоденума, а знатно чешће преласком бактерије из дигестивног тракта порталним крвотоком или лимфотоком [1, 2, 7]. Због израженог холангиолимфатичног и холангиовенског рефлукса, почетно бактеријско запаљење билијарног стабла може довести до тешке систем-

ске инфекције [14]. Ендогена билијарна микрофлора има одлучујућу улогу у развоју септичних компликација локалне и системске природе [15-18].

ЦИЉ РАДА

За дефинисање бактеријске инфекције билијарног стабла, осим микробиолошке идентификације узročника, од значаја је и анализа локализације бактерије (жучна кеса, холедохус, Лундова жлезда, лажна жучна кеса, перитонеумски садржај) и масовности узročника у инфекцији (број бактеријских колониа). Такође је од значаја и однос трајања процеса, инциденције бактериобилије, као и обележја патоанатомских лезија. Циљ рада је био да се утврде наведени параметри код акутних билијарних обољења, као и њихов значај у хируршком лечењу.

МЕТОД РАДА

Проспективна студија је спроведена у Центру за ургентну хирургију Клиничког центра Србије у Београду од маја 2001. до фебруара 2002. године, а испитано је 60 болесника с акутним билијарним обољењем. Клинички критеријум за процену акутног билијарног стања било је присуство два параметра или више њих: сталан или интензиван бол, палпациона осетљивост, палпабилан тумор, дефанс, грозница, повишена телесна температура. Клинички параметри употпуњени су лабораторијским налазима ($Le > 10.000/ml$), биохемијским статусом, као и ултрасонографским налазом. Сви болесници су лечени хи-

руршки, а подељени су у две групе испитаника, у зависности од временског интервала који је протекао од почетка настанка тегоба до момента хируршке интервенције. Групу I чинило је 30 болесника оперисаних у периоду од 48 сати од почетка болести, а групу II такође 30 болесника који су хируршки лечени после периода од 48 сати од јављања тегоба (најдужи интервал био је пет дана). Код свих болесника је примењен цефтриаксон (*ceftriaxon*) у дози од 2 g пре операције због бројних фактора ризика за настанак инфекције, као и постоперационо. Терапија антибиотским лековима је коригована у зависности од патолошког супстрата и антибиограма.

Одстранена жучна кеса је хистопатолошки анализирана на Одељењу патологије Института за дигестивне болести Клиничког центра Србије у Београду. Материјал за бактериолошку анализу (жуч из жучне кесе и холедохуса, брис ложе и Лундове жлезде и перитонеумски садржај) је узет по стандардној процедури пре почетка хируршког захвата. Узорци су транспортовани у подлози *Port a Cult (Biomerieux)*, а изоловање бактерија је вршено у аеробним и анаеробним условима помоћу стандардних микробиолошких тестова, као и употребом система *API 20E* и *API 20A*. Одређиван је бактеријски патогени фактор Q [19], који је израчунаван на основу односа релативне фреквенције изоловане бактерије у дебелом цреву у физиолошким условима и код анализаног акутног билијарног обољења.

Статистичка анализа добијених резултата је обављена помоћу χ^2 -теста и Студентовог *t*-теста. Интервал вредности $p < 0,05$ узиман је као статистички значајан.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост болесника у групи I била је 56 година, а групи II 53 године, где је било више особа женског пола (60%). У погледу демографских обележја, као и присуства фактора ризика за настанак инфекције, испитиване групе се нису статистички значајно разликовале, што је био један од услова за адекватну процену добијених података. Структура операционих налаза (Табела 1) указује на чињеницу да је жучна кеса доминантно место бактеријске инфекције код акутног обољења екстрахепатичних жучних водова. Калкулоза је била присутна код свих испитаника (100%), док су тешке инфекције (холангитис, апсцес, перитонитис) утврђене код осам болесника (13%).

Инциденција бактериобије код свих анализираних испитаника била је 57% (код 34 болесника). У групи болесника који су оперисани у временском периоду од 48 сати од настанка тегоба позитивни налаз културе жучи добијен је код 13 испитаника (43%), у односу на 21 позитиван налаз у групи болесника оперисаних након 48 часова од јављања тегоба (70%). Разлика у инциденцији бактериобије код болесника анализираних група била је статистички значајна ($p < 0,05$).

Микробиолошким анализом узорака изоловано је 13 врста бактерија (Табела 2). Највише је било Грам-негативне аеробне флоре (69%), највећу учесталост имала је *Escherichia coli* (42%), а затим следе *Enterococcus* (15%) и *Klebsiella spp.* (11%). Анаероби (10%) су дијагностиковани искључиво у склопу мешовите аеробно-анаеробне вишебактеријске инфек-

ТАБЕЛА 1. Однос интраоперационог налаза и локализације бактеријске инфекције.
TABLE 1. Correlation of intraoperative findings and distribution of bacterial infection.

Интраоперациони налаз Intraoperative diagnosis	Позитиван микробиолошки налаз (%) Positive microbiological findings (%)				
	A	B	C	D	E
<i>Cholecystis acuta</i> Acute cholecystitis (n=31)	45	0	30	25	0
<i>Hydrops vesicae felleae</i> Hydrops of gallbladder (n=5)	0	0	0	0	0
<i>Empyema vesicae felleae</i> Empyema of gallbladder (n=5)	100	0	80	40	0
<i>Cholecystitis acuta</i> <i>Choledocholithiasis</i> Acute cholecystitis and choledocholithiasis (n=11)	64	45	36	36	0
<i>Cholangitis acuta</i> Acute cholangitis (n=3)	100	100	100	67	0
<i>Cholecystitis acuta perforativa</i> <i>Abscessus subhepaticus</i> Perforation of gallbladder and subhepatic abscess (n=3)	100	0	100	100	100
<i>Cholecystitis acuta perforativa</i> <i>Peritonitis diffusa</i> Perforation of gallbladder and diffuse peritonitis (n=2)	100	0	100	100	100

A – жучна кеса; B – холедохус; C – Лундова жлезда; D – лока жучне кесе; E – перитонеумски садржај
A – gallbladder; B – common bile duct; C – Lund's node; D – gallbladder bed; E – peritoneal content

ТАБЕЛА 2. Инциденција бактерибилије, микробиолошки налази и бактеријски патогени фактор Q.
TABLE 2. Incidence of bacterobilia, microbiological findings and bacterial pathogenic factor Q.

Бактерибилија Bacterobilia	Група I Group I 13 (43%)*	Група II Group II 21 (70%)*	Укупно Total 34 (57%)	Q
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1	2%	200
<i>Streptococcus</i> spp.	1	1	4%	200
<i>Enterococcus</i>	3	5	15%	120
<i>Escherichia coli</i>	8	14	42%	700
<i>Klebsiella</i> spp.	2	4	11%	370
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	2%	100
<i>Enterobacter</i> spp.	1	2	6%	300
<i>Citrobacter</i> spp.	0	1	2%	100
<i>Serratia</i>	1	0	2%	100
<i>Proteus</i> spp.	0	2	4%	200
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	2	6%	10
<i>Peptostreptococcus</i>	1	0	2%	0.2
<i>Clostridium</i> spp.	0	1	2%	2.8

* $\chi^2=4.34$; $p<0.05$

* $\chi^2=4.34$; $p<0.05$

ТАБЕЛА 3. Однос бактерибилије и хистопатолошког налаза.
TABLE 3. Correlation between bacterobilia and histopathology findings.

Хистопатолошки налаз Histopathological findings	Група I Group I n (%)	Група II Group II n (%)	Бактерибилија Bacterobilia (%)
Хроничне лезије Chronic lesions	15 (50)	7 (23)	18**
<i>Cholecystitis chronica fibrosa</i> Chronic fibrose cholecystitis	2 (7)	1 (3)	0
<i>Cholecystitis chronica exacerbata</i> Chronic cholecystitis in exacerbation	4 (13)	1 (3)	0
<i>Cholecystitis chronica glandularis</i> Chronic glandular cholecystitis	4 (13)	2 (7)	17
<i>Cholecystitis chronica ulcerativa</i> Chronic ulcerous cholecystitis	5 (17)	3 (10)	37
Акутне лезије Acute lesions	15 (50)*	23 (77)*	79**
<i>Cholecystitis chronica purulenta exacerbata</i> Chronic cholecystitis with purulent exacerbation	4 (13)	6 (20)	60
<i>Cholecystitis acuta phlegmonosa</i> Acute phlegmonous cholecystitis	4 (13)	8 (27)	83
<i>Cholecystitis acuta phlegmonoso gangrenosa</i> Acute phlegmonous and gangrenous cholecystitis	7 (17)	6 (20)	82
<i>Cholecystitis acuta gangrenosa perycholecystitis purulenta</i> Acute gangrenous cholecystitis with purulent pericholecystitis	1 (3)	2 (7)	100
<i>Cholecystitis acuta purulenta necrotica, Peritonitis diffusa</i> Acute purulent necrotic cholecystitis with generalized peritonitis	1 (3)	1 (3)	100

* $\chi^2=4.54$; $p<0.05$; ** $\chi^2=6.82$; $p<0.01$

* $\chi^2=4.54$; $p<0.05$; ** $\chi^2=6.82$; $p<0.01$

ТАБЕЛА 4. Постоперационе септичне компликације.
TABLE 4. Postoperative septic complications.

Компликације Complications	Група I Group I n (%)	Група II Group II n (%)	Статистика Statistics	Бактерибилија Bacterobilia (%)
Инфекција ране Wound infection	3 (10)	5 (17)	ns	100
Интраабдоменски апсцес Intraabdominal abscess	0	1 (3)	ns	100
Перитонитис Peritonitis	1 (3)	1 (3)	ns	100
Сепса Sepsis	0	1 (3)	ns	100

ns – није статистички значајно;

ns – not significant

ције. Патогеност сваке од изолованих бактерија исказана је патогеним фактором Q (Табела 2). Места са којих су изоловане позитивне бактеријске културе у односу са патоанатомским супстратом (хируршка дијагноза) упућују на интензитет и пропагацију инфекцијског процеса (Табела 1).

Хистопатолошки налаз хируршки одстрањене жучне кесе јасно одређује обележја и етиологију лезије жучне кесе. Разлика у учесталости акутних хистопатолошких промена у анализираним групама болесника била је статистички значајна ($p < 0,05$) (Табела 3). Инциденција бактериобилије у односу са хистопатолошким природом лезије (79% у акутној промени, 18% у хроничној промени) значајно одређује значај бактеријске инфекције код акутних билијарних обољења (Табела 3).

Хируршки релевантне постоперационе септичне компликације забележене су искључиво код болесника са бактериобилијом, док изоловани узрочници у свим случајевима одговарају претходно изолованим бактеријама у жучи (Табела 4).

ДИСКУСИЈА

Према истраживањима других аутора, учесталост појаве бактерија у билијарном тракту је, у зависности од анализираних обољења, од 20 до 100% [20]. Рајс (Reiss) и сарадници [3] у студији којом је обухваћено 800 болесника налазе позитиван налаз културе жучи код 27% испитаника. Кокс (Cox) и сарадници [21] су изоловали бактерије у билијарном тракту код 33% болесника. До сличних резултата дошли су и Четлин (Chetlin) и Елиот (Elliott) [22] у студији којом је обухваћена 1.421 операција билијарног тракта. Пит (Pitt) и сарадници [23] су утврдили бактерије у билијарном тракту код 66% испитаника, а Клесон (Claesson) и сарадници [10] код 50-81% болесника.

Нашом студијом, поредећи добијене бактериолошке и хистопатолошке налазе са трајањем патолошког процеса, покушали смо да дамо допринос ранијим истраживањима других аутора која су у вези с облашћу билијарне инфекције.

Налаз билијарне инфекције био је позитиван код 57% болесника. Овај ниво бактериобилије условљен је следећим чиниоцима: акутна билијарна стања, старост већа од 60 година (40%), опструкционе промене у билијарном стаблу (24%), пратећа обољења као фактор ризика за настанак инфекције (30%). У зависности од временског периода од почетка болести до тренутка хируршке интервенције, утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,05$) у инциденцији позитивних налаза у групи I (43%) и у групи II (70%), што потврђује став да је бактеријска контаминација секундарни феномен у условима поремећеног протока жучи, али у даљем току развоја патолошког процеса јесте кључни фактор за настанак тешких локалних и системских септичних компликација.

Налази других аутора такође указују на повезаност бактериобилије и трајања промена у акутном холециститису [24-26]. У њиховим студијама, бактерије у билијарном тракту су биле изоловане код 21% болесника оперисаних у прва 24-72 часа од јављања

симптома, односно код 70% болесника који су оперисани после 72 сата од настанка тегоба [24-26].

Јарвинен (Järvinen) [27] је, међутим, утврдио да је инциденција бактериобилије највећа у почетном стадијуму акутног холециститиса (63% у групи болесника оперисаних пре 24 часа од јављања тегоба) и да се значајно смањује после 11. дана од почетка болести. До сличних резултата дошао је и Клесон [10], у чијој студији је налаз културе жучи био позитиван код 81% болесника који су оперисани у периоду до два дана од почетка болести, а инциденција бактериобилије је била 50% у преоперационом периоду дужем од 72 сата. Разлике у наведеним резултатима делимично се могу објаснити субјективним фактором у одређивању почетка болести, као и различитим одликама анализираних патолошког супстрата.

Управо из поменутог разлога, бактериолошка испитивања у нашој студији допуњена су хистопатолошким анализом операционог материјала, која јасно потврђује особине и природу промена. Значај бактеријске инфекције за настанак и развој акутних патолошких лезија (гнојење, некроза, перфорација) потврдила је висока учесталост бактериобилије (79%) код болесника с акутним хистопатолошким променама. Код болесника са хроничним хистопатолошким променама бактерије су се у билијарном тракту јавиле у 18% случајева ($p < 0,01$) (Табела 3).

Добијени микробиолошки резултати су у складу са налазима осталих аутора и указују на највећу заступљеност Грам-негативне аеробне флоре (69%). Најчешће изоловане бактерије биле су *Escherichia coli* (42%), *Enterococcus* (15%) и *Klebsiella spp.* (11%). Анаероби (10%) су изоловани искључиво у оквиру аеробно-анаеробног налаза, и то код болесника са развијеним компликацијама акутног холециститиса. За сваку изоловану бактеријску врсту утврђен је бактеријски патогени фактор Q. Највећу вредност фактора Q имала је *Escherichia coli* (700), што јасно упућује на њена патогена својства у развоју инфекције билијарног стабла и системских септичних компликација (сепса, MODS). Овај налаз такође упућује на чињеницу да је *Escherichia coli* циљна бактерија у терапији антибиотским лековима.

Постоперационе септичне компликације уочене су искључиво код болесника са позитивним налазом билијарне културе, при чему је ендегена билијарна флора довела до инфекцијских компликација код свих испитаника. Између болесника анализираних група нису утврђене значајне разлике у погледу учесталости септичних постоперационих компликација, упркос видљивој разлици у учесталости присуства бактерија у билијарном тракту. То се може објаснити адекватном применом антибиотских лекова пре операције ради постизања одговарајуће серумске и ткивне концентрације у зони хируршког рада у тренутку почињања хируршког захвата, као и коректним хируршким радом.

Присуство бактерија у билијарном тракту и билијарна опструкција јесу основни фактори за настанак акутне инфекције билијарног стабла [5, 6, 17, 28]. Већина аутора сматра да старост болесника већа од 70 година, акутни холециститис, нефункционална жучна кеса, калкулоза холедохуса, шећерна болест, као

и страна тела у жучним водовима (стент, дренаж) јесу фактори ризика за настанак бактериобилије [3, 9, 29]. Присуство бактерија у жучи је у блиској вези са постоперационим септичним компликацијама у хепатобилијарној хирургији [1, 2, 5, 6, 17, 18, 30]. Бројни резултати потврђују да су постоперационе интраабдоменске и системске септичне компликације узроковане идентичним бактеријским врстама које су претходно изоловане у жучи [1, 5-9, 17, 18, 31-34], што потврђују и резултати наше студије.

ЗАКЉУЧАК

Однос присуства бактерија у билијарном тракту и септичних секвела намеће потребу за правовременом и адекватном применом антибиотске профилаксе и терапије у хирургији билијарних стања. Успешна примена антибиотских лекова захтева добро познавање очекиване бактеријске флоре у инфекцији билијарног стабла, а такође и искуствену ефикасност примењеног антибиотика, као и његова фармакокинетска својства. Ради остварења поменутих захтева треба имати у виду оптималне серумске и ткивне концентрације антибиотика, могућност његове бактерицидне активности у жучи, могућу билијарну опструкцију и бактеријемiju, као и евентуална токсична својства.

Рана интервенција код хируршког лечења акутних билијарних стања омогућава уклањање патолошког супстрата и бактеријског септичног жаришта, прекида развој локалних и спречава настанак системских секвела инфекцијске природе.

ЛИТЕРАТУРА

- Lillemoe KD. Surgical treatment of biliary tract infections. *Am Surg* 2000; 66(2):138-44.
- Hirata K, Ikeda S, Honma T, et al. Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8:20-6.
- Reiss R, Eliashiv A, Deutsch A. Septic complications and bile cultures in 800 consecutive cholecystectomies. *World J Surg* 1982; 6:195-9.
- Keighley MRB, Burdon DW. Identification of bacteria in the bile by duodenal aspiration. *World J Surg* 1978; 2:255-8.
- Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Impact of bacteribilia on the development of postoperative abdominal septic complications in patients with malignant biliary obstruction. *Int Surg* 1999; 84(3):204-8.
- Neve R, Biswas S, Dhir V, et al. Bile cultures and sensitivity patterns in malignant obstructive jaundice. *Indian J Gastroenterol* 2003; 22(1):16-8.
- Andersson R, Bengmark S. Infections in hepato-pancreato-biliary surgery. In: Blumgarth LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh, London, UK: Churchill Livingstone; 1994. p.147-60.
- Lewis RT, Goodall RG, Marien B, et al. Biliary bacteria, antibiotic use and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. *Arch Surg* 1987; 122:44-7.
- Wells GR, Taylor EW, Lindsay G, Morton L. Relationship between bile colonisation, high-risk factors and postoperative sepsis in patients undergoing biliary tract operations while receiving a prophylactic antibiotic. *Br J Surg* 1989; 76:374-7.
- Claesson BEB, Holmlund DEW, Matzsch TW. Microflora of the gallbladder related to duration of acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:531-5.
- Grant MD, Jones RC, Wilson SE, et al. Single-dose cephalosporine prophylaxis in high-risk patients undergoing surgical treatment of the biliary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:347-54.
- Maluenda F, Scendes A, Burdiles P, Diaz J. Bacteriological study of choledochal bile in patients with common bile duct stones, with or without acute suppurative cholangitis. *Hepatogastroenterology* 1989; 36:132-5.
- Lai ECS, Mok FPT, Tan ESY, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med* 1992; 326:1582-6.
- Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am* 1990; 70:1297-311.
- Robson MC, Bogart JC, Hegggers JP. An endogenous source for wound infection based on quantitative bacteriology of the biliary tract. *Surgery* 1970; 63:471-6.
- Keighley MRB, Drysdale RB, Quoraishi AH, et al. Antibiotic treatment of biliary sepsis. *Surg Clin North Am* 1975; 55:1379-90.
- Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Enterococcal bacteribilia in patients with malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 2000; 45(11):2183-6.
- Arai T, Nagino M, Nimura Y. Biliary bacterial infection in liver surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 2002; 103(12):869-72.
- Wittmann DH. Intra-abdominal infections: Pathophysiology and treatment. New York, USA: Marcel Dekker, Inc; 1991.
- Williams JA. Bacteriology of biliary disease. In: Pellegrini C, editor. *Surgery of gallbladder and bile ducts*. Philadelphia, USA: WB Saunders Co; 1987. p.1246-91.
- Cox JL, Helfrich LR, Pass HI, et al. The relationship between biliary tract infections and postoperative complications. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:233-6.
- Chetlin SH, Elliott DW. Biliary bacteremia. *Arch Surg* 1971; 102:303-6.
- Pitt HA, Postier RG, Cameron JL. Biliary bacteria significance and alterations after antibiotic therapy. *Arch Surg* 1982; 117:445-9.
- Sianesi M, Ghirarduzzi A, Percudani M, et al. Cholecystectomy for acute cholecystitis: timing of operation, bacteriologic aspects and postoperative course. *Am J Surg* 1984; 148:609-12.
- Sjodahl R, Tagesson C, Wetterfors J. On the pathogenesis of acute cholecystitis. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:199-203.
- Watson JF. The role of the bacterial infection in acute cholecystitis. *Milit Med* 1969; 134:416-20.
- Jarvinen HJ. Biliary bacteremia at various stages of acute cholecystitis. *Acta Chir Scand* 1980; 146:427-30.
- Nomura T, Shirai Y, Hatakeyama K. Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig Dis Sci* 1999; 44(3):542-6.
- Landau O, Kott I, Deutsch AA, Stelman E, Reiss R. Multifactorial analysis of septic bile and septic complications in biliary surgery. *World J Surg* 1992; 16:962-5.
- Leung JW, Ling TK, Chan RC, et al. Antibiotics, biliary sepsis and bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 1994; 40(6):716-21.
- Siegmán-Igra Y, Schwartz D, Konforti N, et al. Septicemia from biliary tract infection. *Arch Surg* 1988; 123:366-8.
- Hambraeus A, Laurell G, Nybacka O, Whyte W. Biliary tract surgery: bacteriologic and epidemiologic study. *Acta Chir Scand* 1990; 156:155-62.
- Rerknimitr R, Fogel EL, Kalayci C, Esber E, Lehman GA, Sherman S. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis with and without plastic biliary endoprosthesis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(6):885-9.
- Qungh A, Wadstrom T. The role of microorganisms in biliary tract disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4(2):167-71.

RELEVATION OF PATHOANATOMIC SUBSTRATE AND INCIDENCE OF BACTERIAL INFECTION IN THE ACUTE BILIARY PATHOLOGY

Aleksandar R. KARAMARKOVIĆ¹, Nada POPOVIĆ², Đorđe BAJEC¹, Vasilije JEREMIĆ¹,
Vladimir ĐUKIĆ¹, Dejan RADENKOVIĆ¹, Vesna BUMBAŠIREVIĆ², Pavle GREGORIĆ¹

¹Center of Emergency Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Acute biliary diseases have become the most common indication for major abdominal surgery. We investigated 60 patients who underwent surgery for the acute biliary diseases, within 48 hours from the onset of the illness (group I), and over longer preoperative interval (48 h up to 5 days) (group II). Surgical specimen (gallbladder) was histologically examined. Samples for microbiological exams were obtained from gallbladder, common bile duct, Lund's node, gallbladder bed and peritoneal cavity. Positive bile cultures were found in 43% of group I, and in 70% of group II ($p < 0.05$). Microbiological analysis revealed 13 different species, mostly Gram negative aerobic rods (69%). The incidence of bacteriobilia was in correlation with HP of lesions (79% in the acute and 18% in chronic lesions; $p < 0.01$), what testified the importance of time interval and role of bacterial factor in the acute biliary pathology. Septic

complications strictly occurred in patients with positive biliary findings. Early surgical treatment eliminates focus, and stops further development of intraabdominal and systemic septic complications. Correlation between bacteriobilia and septic sequelae calls for prophylactic use of antibiotics.

Key words: bacteriobilia, acute biliary pathology, biliary infection

Aleksandar R. KARAMARKOVIĆ
Centar za urgentnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 8444 / lokal 2260
E-mail: smnm@eunet.yu

АКУТНА НЕУРОПАТИЈА ИСХИЈАДИЧНОГ НЕРВА: „ПОНЕДЕОНИЧНА ПАРАЛИЗА”

Миодраг МАНИГОДА¹, Ирена ДУЈМОВИЋ-БАШУРОСКИ², Рајко ТРИКИЋ², Јелена ДРУЛОВИЋ²

¹Медицински факултет, Универзитет у Српском Сарајеву, Фоча/Србиње;

²Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Болесник, стар 25 година, примљен је на болничко лечење због акутне слабости левог стопала, отежаног ходања и трњења леве потколенице и стопала. Тегобе су настале после дугог спавања уз претходно узимање непознате количине хероина ушмркавањем. На неуролошком налазу уочене су лака слабост мишића флексора колена, умерена слабост плантарних флексора и парализа дорзалних флексора стопала и прстију, затим хипестезија леве потколенице, стопала и прстију, најизраженије на месту инервације заједничког перонеусног нерва. Електрофизиолошким испитивањем је утврђена велика лезија влакана за *n. peroneus* унутар исхијадичног нерва, са регистрованим блоком провођења, што је указивало на компресију као могући механизам настанка оштећења нерва. Болесник је лечен кортикостероидним лековима два месеца, што је довело до његовог скоро потпуног опоравка. Необичност приказаног болесника чини „понедеонична парализа” исхијадичног нерва услед могућег утицаја хероина који је претходно узет.

Кључне речи: понедеонична парализа, исхијадични нерв, неуропатија, хероин

УВОД

Исхијадична неуропатија је релативно ретка мононеуропатија [1], чији су најчешћи узроци: оштећење нерва током и после уградње вештачког кука (21,9%), акутна спољна компресија (13,7%) [2] настала после дугог спавања, медитација у лотос-положају или дуготрајно седење на тврдој подлози [3-7]. Релативно је често и исхемијско оштећење исхијадичног нерва услед васкулитиса или других васкулопатија (9,6%), док код више од 15% болесника узрок ове неуропатије није могуће открити [2].

Дијагноза исхијадичне неуропатије поставља се на основу клиничке слике и електромионеурографског (ЕМНГ) испитивања. Оштећење исхијадичног нерва може бити унилатерално или билатерално, потпуно или парцијално. Парцијалне лезије исхијадичног нерва су много чешће и тада су углавном захваћени мишићи инервисани од његове перонеусне гране, а много мање мишићи инервисани од тибисалне гране. Због тога парцијалне лезије исхијадичног нерва често могу да имитирају лезију перонеусног нерва, посебно уколико се налазе високо проксимално [8, 9].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник, стар 25 година, примљен је на болничко лечење због наглог развоја слабости леве ноге са „падом” стопала, отежаног ходања и трњења леве потколенице и стопала. Вече пре јављања тегоба болесник је унео непознату количину хероина ушмркавањем, после чега је заспао. После вишечасовног спавања пробудио се са осећајем трњења читаве леве потколенице и стопала. Када је устао, приметио је да му лево стопало запиње о под; наставио је да хода, али је угануо леви скочни зглоб. Два дана касније

болесника је прегледао ортопед, који му је поставио гипсану лонгету.

У личној анамнези није било података о ранијим обољењима, осим што је последње две године повремено узимао хероин ушмркавањем, а од средње школе је користио марихуану, док је у последње три-четири године чешће узимао веће количине алкохолних пића. У породичној анамнези није било значајних података.

Под претпоставком да је узрок акутне перонеусне слабости пролапс интервертебралног дискуса у нивоу лумбосакралне кичме, упућен је на Институт за неурохирургију Клиничког центра Србије у Београду, где му је прегледана лумбосакрална кичма магнетном резонанцијом (МР). Налаз је био нормалан. Потом је преведен на Институт за неурологију КЦС ради даљег испитивања и лечења. Соматски налаз при пријему на Институт за неурологију био је нормалан. На кожи није било трагова интравенске примене наркотика.

Неуролошким прегледом су утврђени блага хипотрофија мишића предње ложе леве потколенице, блага слабост флексора у зглобу колена, умерена слабост плантарних флексора и одузетост дорзифлексора стопала и прстију леве ноге. Пателарни рефлекс су се нормално изазивали, док је леви Ахилов рефлекс био угашен, а десни нормалан. Постојала је хипестезија за површни сензибилитет на левој потколеници, стопалу и прстима, најизраженија на предњеспољној и задње-спољној страни потколенице и дорзалној страни стопала. Вибрациони сензибилитет је био угашен на левој нози до нивоа горње илијачне бодље. Остали неуролошки налази при пријему били су нормални.

Крвна слика и седиментација еритроцита биле су нормалних вредности. Рутинске биохемијске анализе крви показале су благо повишене вредности аланин-аминотрансферазе (ALT) од 43 U/l, гама-глута-

милтрансферазе (*gama-GT*) од 44 U/l и креатин-фосфокиназе (*CPK*) од 154 U/l. Због овако повећаних вредности трансaminaза у крви, као и поменутих анамнестичких података о узимању наркотика, урађене су анализе крви на присуство *HbS Ag*, антитела на хепатитис С и анти-*HIV* антитела *ELISA* методом. Налази су били негативни. Налази имунолошких анализа крви, које су обухватале реуматоидни фактор, имунске комплексе, антинуклеусна, антимиохондријска, антиглаткомишићна и антинеутофилна цитоплазматска антитела, били су нормални. Налази електрофорезе протеина серума и имуоелектрофорезе протеина серума и урина су такође били нормални. Лумбалном пункцијом је добијен бистар, безбојан ликвор, уз нормалан цитобиохемијски налаз. Налаз изоелектричног фокусирања ликвора и серума је такође био нормалан. Нативни рендгенски снимак (РТГ) лумбосакралне (ЛС) кичме и карлице, као и ултразвучни преглед абдомена и мале карлице такође су били нормални.

ЕМНГ преглед је урађен месец дана од настанка тегоба. При ЕМГ прегледу у мишићима инервисаним од левог перонеусног нерва (*m. extensor digitorum brevis* и *m. tibialis anterior*) није уочена вољна активност уз нормалну инсерциону активност и без знакова спонтане денервационе активности. У мишићима стопала инервисаним од левог тибијалног нерва уочена је умерена до умерено јака неурогена лезија, док је у *m. gastrocnemius* налаз био уредан. У паравертебралној мускулатури на нивоу *L4* и *L5* миотом лево ЕМГ налаз је био уредан. ЕНГ налаз за леви перонеусни нерв у пределу главице фибуле и потколенице био је нормалан, док се при стимулацији перонеусног нерва у пределу скочног зглоба и изнад и испод главице фибуле, у *m. extensor digitorum brevis* добио мишићни евоцирани потенцијал (ЕП), бифазног изгледа и мање амплитуде (4,5 mV), а у *m. tibialis anterior* изглед и амплитуда овог потенцијала су били нормални (8 mV), док *F* таласа није било. За леви *n. tibialis* није се добио *H* рефлекс, а латенца *F* таласа је била благо продужена уз нормалан налаз осталих ЕНГ испитивања.

Током боравка у болници болесник је лечен кортикостероидним лековима, метилпреднизолоном (у почетку 120 mg i.v. дневно, а касније постепеним снижавањем дозе до престанка, током три недеље), као и физичким третманом. У току терапије, после четири дана лечења, дошло је до побољшања снаге проксималних мишића леве ноге, након десет дана и снаге мишића плантарних флексора стопала и прстију, док су се након седамнаест дана лечења јавили први знаци опоравка снаге дорзалних флексора стопала и прстију. На контролном прегледу месец дана по отпусту из болнице болесник није имао субјективне сметње, а неуролошки налаз је био нормалан.

ДИСКУСИЈА

Приказан је 25-годишњи мушкарац с акутном клиничком сликом неуропатије левог исхијадичног нерва, која се предоминантно манифестовала симптомима и знацима захваћености перонеусне гране,

који се потпуно опоравио после два месеца болничког лечења. Према подацима из литературе, много су чешће парцијалне лезије исхијадичног нерва са доминантним захватањем перонеусне гране, него потпуне лезије овог нерва [2], што би се донекле могло објаснити различитим анатомским и хистолошким одликама перонеусне и тибијалне гране исхијадичног нерва [10].

Доминантан симптом код нашег болесника био је пад левог стопала, са немогућношћу ходања на пети, отежаним ходањем на прстима и сликом тзв. петловог хода лево. Клиничка слика код нашег болесника је била врло слична већ описаним случајевима „понедеоничне парализе” са унилатералним оштећењем исхијадичног нерва, како у погледу локализације слабости мишића, тако и сензитивних сметњи [6, 7]. Пад стопала може да буде последица лезије на нивоу лумбалних корена нерава кичме, лумбосакралног плексуса, исхијадичног нерва или перонеусног нерва [3]. На основу клиничког и ЕМНГ прегледа, код нашег болесника је утврђено да је у питању неуропатија исхијадичног нерва, са предоминантним захватањем перонеусне гране и блоком провођења проксимално од главице фибуле. У студији Јуена (*Yuen*) и сарадника [10] о електрофизиолошким одликама исхијадичне неуропатије, код сто болесника је утврђено да је перонеусна грана код 64% испитаника предоминантно захваћена, док су знаци захваћености тибијалне гране били заступљени код 12% болесника. Нормалан ЕМГ налаз у паравертебралној мускулатури у миотомима *L4* и *L5* је искључивао радикулопатију као начин настанка лезије влакана исхијадичног нерва [11].

Према досадашњим саопштењима из литературе, могући узроци настанка исхијадичне неуропатије су врло различити: тотална артропластика кука [2], прострелне повреде [12], ишчашења или преломи кука, преломи бутне кости [13], акутна спољна компресија бутине изазвана повеском [14] или дугим лежањем и седењем [5, 14], интраглатеусне инјекције [15], исхемијска оштећења нерва [2]. Мање чести узроци су бенигни [16] и малигни [17] тумори, артеријске анеуризме пелвичних артерија [18], ендометриоза [19], осификујући миозитис [20]. У студији Јуена и сарадника [2] која је обухватила 73 болесника, исхијадична неуропатија је била узрокована акутном спољном компресијом код око 14% болесника, од којих је 5,5% било у коми, других 5,5% болесника је било сомнолентно или сопорозно због предозирања наркотика, а код 2,8% болесника узроци су били дуго седење и употреба пнеуматске повеске. Акутна спољна компресија исхијадичног нерва је описана и као последица дугог спавања у лотос-положају [3, 4] и седења на тоалетној дасци [6, 7]. Неки од ових болесника су били претходно интоксичирани барбитуратима [6], алкохолом [6, 7] или бензодиазепинима [7].

Узрок акутне исхијадичне неуропатије код нашег болесника је, највероватније, компресивне природе, уз могућу непосредну или посредну улогу конзумирања хероина у настанку тегоба. Као могући механизам настанка компресије треба узети у обзир дуго спавање болесника у положају који је довео до ње. Конзумирање хероина је довело како до дугог спа-

вања, тако и до аналгетског ефекта, који је вероватно допринео да болесник остане у поменутом положају. Код нашег болесника нисмо успели да помоћу анамнестичких података реконструишемо положај леве ноге у тренутку буђења, што, према подацима из литературе, може да буде значајно за настанак компресивних оштећења исхијадичног нерва. Наиме, показало се да флексија ноге у зглобу колена доприноси компресији нерва о исхијадични усек [6], кроз који он напушта малу карлицу. У прилог компресивној етиологији оштећења нерва говори и ЕМНГ налаз, којим је утврђен фокусни блок провођења за леви исхијадични нерв, проксимално од главе фибуле, што је указивало на то да је лезија проксимално од нивоа колена. Фокусни блок провођења је вероватно представљао основни узрок клинички испољене слабости, чему у прилог говори и потпуни опоравак болесника током два месеца од јављања тегоба. Као добар прогностички знак који би могао указивати на брз опоравак јесте изазивање ЕП у *m. extensor digitorum brevis* [2]. Код нашег болесника није било знакова денервације у мишићима инервисаним од исхијадичног нерва, што је и раније описано у литератури [6].

Болесник кога смо описали је конзумирао хероин ушмркавањем. Код зависника од хероина описани су различити поремећаји периферних нерава, који могу настати услед компресије, директног убризгавања хероина у нерв или формирањем апсцеса на месту убода. Периферне неуропатије удружене са сидом су такође уочене код наркомана који уносе дрогу интравенским путем. Постоје саопштења и о настанку нетрауматских и неинфективних поремећаја периферних нерава код зависника од хероина. Оваквим неуропатијама је заједничко да се јављају неколико сати након интравенске примене хероина [21]. Код нашег болесника не постоје подаци нити трагови који би указивали на интравенско узимање хероина, а *ELISA* тестом је утврђено да је негативан на *HIV*.

ЗАКЉУЧАК

Приказали смо болесника старог 25 година код којег је дијагностикована акутна парцијална лезија левог исхијадичног нерва, са предоминантним захва-

тањем перонеусне гране, која је настала након ушмркавања хероина и дугог спавања, а који је лечен кортикостероидним лековима и потпуно се опоравио након два месеца од јављања тегоба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poeck K. Neurologie. Berlin: Springer-Verlag; 1998.
2. Yuen EC, Olney RK, Yuen ST. Sciatic neuropathy: Clinical and prognostic features in 73 patients. *Neurology* 1994; 44:1669-74.
3. Kornetzky L, Linden D, Berlitz P. Bilateral sciatic nerve „Saturday night palsy”. *J Neurol* 2001; 248:425.
4. Vogel CM, Albin R, Albers JW. Lotus footdrop: Sciatic neuropathy in the thigh. *Neurology* 1991; 41:605-6.
5. Crisci C, Baker MK, Wood MB, Litchy WJ, Dyck PJ. Trochanteric sciatic neuropathy. *Neurology* 1989; 39:1539-41.
6. Tyrrell PJ, Feher MD, Rossor MN. Sciatic nerve damage due to toilet seat entrapment: another Saturday night palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:1113-20.
7. Holland NR, Schwartz-Williams L. „Toilet seat” sciatic neuropathy. *Arch Neurol* 1999; 56:116.
8. Lević Z. Osnovi savremene neurologije. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1999.
9. Adams D, Victor A. Principles of neurology. 6th edition. London 1997.
10. Yuen EC, So YT, Olney RK. The electrophysiologic features of sciatic neuropathy in 100 patients. *Muscle Nerve* 1995; 18(4):414-20.
11. Katirji B. Electrodiagnosis of foot drop. The common and uncommon causes. 52nd Annual meeting of American Academy of Neurology. San Diego 2000.
12. Brav EA. Traumatic dislocation of the hip: Army experience and results over a twelve-year period. *J Bone Joint Surg [Am]* 1962; 44:1115-34.
13. Neer CS, Grantham SA, Foster RR. Femoral shaft fracture with sciatic nerve palsy. *JAMA* 1970; 214:2307-11.
14. Parks BJ. Postoperative peripheral neuropathies. *Surgery* 1973; 74:348-57.
15. Gilles FH, Matson DD. Sciatic nerve injury following misplaced gluteal injection. *J Pediatr* 1970; 76:247-54.
16. Sintzoff SA, Bank WO, Gevenois PA, et al. Simultaneous neurofibroma and schwannoma of the sciatic nerve. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:1249-52.
17. Eusebi V, Bondi A, Cancellieri A, Canedi L, Frizzera G. Primary malignant lymphoma of sciatic nerve. Report of case. *Am J Surg Pathol* 1990; 14:881-5.
18. Chapman EM, Shaw RS, Kubaik CS. Sciatic pain from arteriosclerotic aneurysm of pelvic arteries. *N Engl J Med* 1964; 271:1410-11.
19. Stewart J, Murphy G, Wee R. Sciatic nerve palsy due to endometriosis [abstract]. *Can J Neurol Sci* 1981; 8:202.
20. Jones BV, Ward MW. Myositis ossificans in the biceps femoris muscles causing sciatic nerve palsy. A case report. *J Bone Joint Surg [Br]* 1980; 62:506-7.
21. Gille M, Delbecq J, Depre A, van den Bergh P. Painful sciatic neuropathy after heroin overdose. *J Neurol* 1995; 242(7):478-80.

ACUTE SCIATIC NEUROPATHY – „SATURDAY NIGHT PALSY”

Miodrag MANIGODA¹, Irena DUJMOVIĆ-BAŠUROSKI², Rajko TRIKIĆ², Jelena DRULOVIĆ²

¹University of Serb Sarajevo, School of Medicine, Foča/Srbije; ²Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

This is a case report of 25-year old, unemployed male, admitted to hospital due to acute onset of the left foot drop, subsequent walking difficulty and numbness of the left calf and foot. Symptoms began after prolonged sleep with previous heroin abuse by sniffing. During neurological examination, mild weakness of knee flexors, moderate weakness of plantar flexors and paralysis of foot dorsiflexors, together with hypesthesia of the left calf, foot and fingers, predominantly in the innervation area of common peroneal nerve on the same side, were observed. The electrophysiologic examination revealed predominant involvement of peroneal division within the sciatic nerve, together with recorded conduction block indicating the compression as possible mechanism of nerve injury. The patient

was administered corticosteroid therapy during two months, what resulted in almost complete recovery. The peculiarity of this case report is in the presence of the sciatic nerve “Saturday night palsy” with possible effect of former heroin abuse.

Key words: “Saturday night palsy”, sciatic nerve, neuropathy, heroin

Jelena DRULOVIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 4122
E-mail: jdrulovic@med.bg.ac.yu

ПРИКАЗ НОВОРОЂЕНЧЕТА СА ХЕМИМЕГАЛЕНЦЕФАЛИЈОМ У СКЛОПУ КЛИПЕЛ–ТРЕНОНЕ–ВЕБЕРОВОГ СИНДРОМА

Слободан ОБРАДОВИЋ, Биљана ВУЛЕТИЋ, Анђелка СТОЈКОВИЋ-АНЂЕЛКОВИЋ,
Зоран ИГРУТИНОВИЋ

Клиника за педијатрију, Клиничко-болнички центар „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Клипел–Треноне–Веберов (*Klippel-Trenaunay-Weber*) синдром (*KTW*) је ретка факоматоза чија су главна обележја: кутани ангиоми (васкуларни невуси), варикозне вене (артерио-венске фистуле) и хемихипертрофија костију и меких ткива. Приказали смо новорођенче са *KTW* синдромом, који је дијагностикован првих дана по рођењу на основу типичних васкуларних невуса по кожи трупа и екстремитета, уз хипертрофију леве половине тела. Посебну особеност код нашег болесника чинила је придружена хемимегаленцефалија са темпоралним хемангиомом, која је потврђена неурорадиолошким прегледом. Размотрене су мере надгледања детета, као и стимулациони и терапијски поступци.

Кључне речи: Клипел–Треноне–Веберов синдром, хемимегаленцефалија

УВОД

Болест су први пут описали 1900. године француски лекари Морис Клипел (*Maurice Klippel*), Филип Треноне (*Phillip Trenaunay*) и британски неуролог Паркс Вебер (*Parkes Weber*).

Клипел–Треноне–Веберов (*Klippel-Trenaunay-Weber*) синдром (*KTW*) је ретка факоматоза непознате етиологије, променљиве експресије и дискутабилне патологије. Типични знаци су: кутани ангиоми (васкуларни невуси), варикозне вене (артерио-венске фистуле) и хемихипертрофија костију и меких ткива. Овај синдром може се манифестовати и кроз фрустане форме (аневиформни тип, остеохипертрофични тип и варикозни тип) и укрштене дисоциране форме (хипертрофија и варикози на једној и ангиом на другој страни, артерио-венске фистуле, анеуризме, хипоплазија првог ребра, инконтиненција пигмента).

Када је реч о патогенези, претпоставка је да је највероватније у питању примарни поремећај симпатичких ганглија или интермедиолатералног тракта (*tractus intermediolateralis*), због чега изостаје образовање симпатичких ћелија из којих произилазе вазомоторни путеви. Ово узрокује аплазију крвних судова на периферији и хипертрофију меких ткива и костију. Клинички фенотипови се међусобно разликују по својственим малформацијама (за тај фенотип), али оно што им је заједничко јесте мезобластно порекло ненормалности, што подразумева ангиобластичне, лимфобластичне и остеобластичне лозе [1].

Етиолошки се разматра инфективни агенс који делује у ембрионалном периоду, мада има и података о фамилијарној појави *KTW* синдрома [2]. Могуће је урадити пренаталну ултразвучну дијагностику код фамилијарне појаве овог синдрома [3].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо новорођенче које је било лечено на Одељењу неонатологије Клинике за педијатрију у

Крагујевцу, а код којег су се, према свим аспектима, јавиле одлике *KTW* синдрома.

Перинатална анамнеза: трудноћа је била десета по реду (трећи порођај уз седам спонтаних побачаја од другог до петог месеца), одржавана због крвављења у трећем месецу. Порођај је изведен природним путем у термину (40. недеља гестације); *Apgar* 8. Телесна маса на рођењу била је 2950 g, телесна дужина 52 cm, а обим главе 33 cm. Родитељи су негирали урођене телесне мане или сличне промене у породици.

Прегледом новорођенчета уочила се асиметрија тела са левостраном хипертрофијом: глава је била плагиоцефалична, лице са увећаним левим образом и левом страном доње вилице, ушне шкољке слабо моделиране (Слика 1). На кожи леве руке уочили су се *nevus flammeus*, а на левој нози велика тамнољубичаста промена типа кавернозног хемангиома. Хипертрофија је била изражена мање на левој руци, а више на левој нози, уз синдактилију II-III прста на обе ноге. Налаз срца, плућа и абдомена је био нормалан.

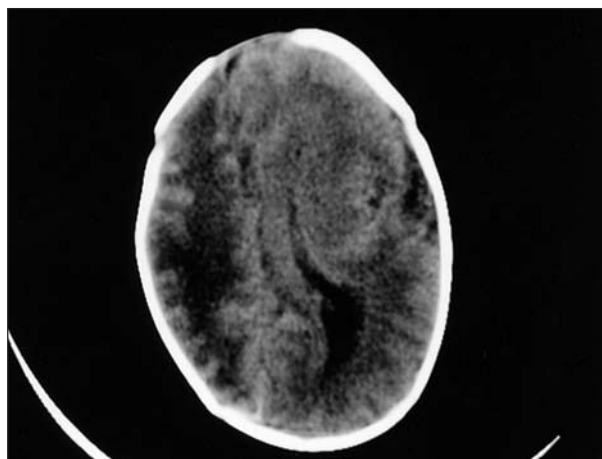
Неуролошки налаз: доминирала је генерализована хипотонија, а примитивни рефлекс су се слабо изазивали. Није било асиметрије на неуролошком налазу. Трећег дана боравка у болници јавиле су се мултифокусне клоничне конвулзије, које су купирале фенобарбитоном (*phenobarbiton*).



СЛИКА 1. Асиметрија тела (посебно лица).
FIGURE 1. Asymmetry of the body (especially of the face).

На неуросонографском налазу уочено је да је лева хемисфера шири за око 50 посто од десне, лева бочна комора шири, а десна колабирана (хориоидни плексус десне коморе волуминознији); сулкуси леве половине мозга били су дубљи. На левој страни темпорално се уочила хиперехогена троугласта формација са живахним пулзацијама. Она се простирала од можданице и залазила је у сулкусе инсуле. Промена је била васкуларног порекла и највише је подсећала на хемангиом.

Налаз компјутеризоване томографије је потврдио да постоји несразмера хемисфера – лева је већа уз ефекат масе. У мањој, десној, хемисфери уочена је хиподензна зона у пределу беле масе (исхемија или демиелинизација). Артерија церебри медија с леве стране била је ненормално постављена и проширена. У дилатираној Силвијусовој јами с леве стране видео се сплет крвних судова који се пробијају ка унутрашњости инсуле. Неурорадиолошки налаз је указао да су се код детета јавили хемимегаленцефалија с леве стране и менингни хемангиом у темпоралном региону, такође с леве стране (Слика 2).



СЛИКА 2. Компјутеризована томографија: хемимегаленцефалија и темпорални хемангиом.

FIGURE 2. Computerized tomography: hemimegalencephaly and temporal haemangioma.

Након консултација са дечјим неурологом, дерматовенерологом, пластичним хирургом, васкуларним хирургом, оториноларингологом и стоматологом, конзилијум лекара је одлучио да се дете надгледа и по потреби предузме корективно лечење деформитета.

ДИСКУСИЈА

Приказано је новорођенче с ретким неурокутним синдромом, који је дијагностикован првих дана по рођењу на основу типичних васкуларних невуса по кожи трупа и екстремитета, уз хипертрофију леве половине тела. У литератури се као одлике *КТW* синдрома помињу конгенитални, равни, једнострани ангиоми, претежно ногу, а такође поремећаји трофике, тзв. ихтиозиформне дерматозе и поремећај знојења. Ове промене, као и локализоване вазне венектазије нису уочене код нашег болесника,

али оне бивају све израженије како дете расте. Такође, у литератури се, уз хипертрофију захваћених удова, помињу и деформације костију и зглобова, што је уочено и код нашег болесника као деформитет леве половине доње вилице и обостране синдактилије прстију на ногама.

Посебну особеност нашег болесника чини придружена хемимегаленцефалија, која се описује као ретка пратећа мана *КТW* синдрома [4, 5]. Она је последица истостране васкуларне аномалије, при чему се лева хемисфера боље снабдева крвљу и хипертрофише [6]. Повећање запремине једне хемисфере доводи до синдрома масе, притиска на другу, која иначе има слабију перфузију, што доприноси њеној исхемији и делимичној атрофији. У диференцијалној дијагностици хемимегаленцефалије требало би размотрити и могући конгенитални васкуларни инсульт у једној хемисфери са последичном атрофијом [7], као и протеус синдром [8], епидермални невус синдром [9] итд.

У даљем надгледању детета посебно је важна правремена корекција вилица због дентиције и могућих проблема респирационог система [10]. Препоручено је стимулационо хабилитационо лечење због хипотоније и очекиваног дисхармоничног развоја. У трећем месецу је урађена магнетна резонанција ендокранијума, али на налазу нису уочене промене. Интракранијални васкуларни инсульт представља сталну претњу, али је, према мишљењу неурохирурга, превентивна операција веома ризична.

У литератури има доказа о повољном ефекту хемисферектомије код два детета с хемимегаленцефалијом и резистентним конвулзијама [11], мада наш болесник није имао конвулзивне кризе.

ЗАКЉУЧАК

Приказали смо болесника са *КТW* синдромом који је дијагностикован првих дана по рођењу на основу типичних васкуларних невуса по кожи трупа и екстремитета, као и хипертрофији леве половине тела. Посебну особеност нашег случаја чинила је придружена хемимегаленцефалија са темпоралним хемангиомом, што је потврђено неурорадиолошким испитивањима. Истакли смо мултидисциплинарни приступ у раној дијагностици и лечењу ове ретке фактоматозе.

ЛИТЕРАТУРА

- Atiyeh BS, Musharrafieh RS. Klippel-Trenaunay type syndrome: an eponym for various expressions of the same entity. *J Med* 1995; 26(5-6):253-60.
- Craven N, Wright AL. Familial Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20(1):76-9.
- Jorgenson RJ, Darby B, Patterson R, Trimmer KJ. Prenatal diagnosis of the Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14(10):989-92.
- Alpay F, Kurekci AE, Gunesli S, Gokcay E. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with hemimegalencephaly. Report of a case. *Turk J Pediatr* 1996; 38(2):277-80.
- Chen PC, Shu WC. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome with hemimegalencephaly: report of case. *Chung Hua Min Kuo Hsiao*

- Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih 1996; 37(2):138-41.
6. Cristaldi A, Vigerano F, Antomazzi G, et al. Hemimegalencephaly, hemihypertrophy and vascular lesions. *Eur J Pediatr* 1995; 154(2):134-7.
 7. Sener RN. Hemimegalencephaly associated with contralateral hemispherical volume loss. *Pediatr Radiol* 1995; 25(5):387-8.
 8. Thong MK, Thomson E, Keenan R, et al. A child with hemimegalencephaly, hemihypertrophy, cutaneous vascular malformation, psychomotor retardation and intestinal lymphangiectasia – a diagnostic dilemma. *Chin Dysmorphol* 1999; 8(4):283-6.
 9. Pavone L, Curatolo P, Rizzo R, et al. Epidermal nevus syndrome: a neurologic variant with hemimegalencephaly, gyral malformation, mental retardation, seizures, and facial hemihypertrophy. *Neurology* 1991; 41(2(Pt 1)):266-71.
 10. Reich DS, Wiatrak BJ. Upper airway obstruction in Sturge-Weber and Klippel-Trenaunay-Weber syndromes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(5):364-8.
 11. King M, Stephenson JB, Ziervogel M, Doyle D, Galbraith S. Hemimegalencephaly – a case of hemispherectomy? *Neuropediatrics* 1985; 16(1):46-55.

REPORT OF A NEWBORN WITH HEMIMEGALENCEPHALY IN ASSOCIATION WITH KLIPPEL–TRENAUNAY–WEBER SYNDROME

Slobodan OBRADOVIĆ¹, Biljana VULETIĆ², Anđelka STOJKOVIĆ-ANĐELKOVIĆ³, Zoran IGRUTINOVIĆ⁴

Pediatric Clinic, Clinical Hospital Centre, Kragujevac

ABSTRACT

Klippel–Trenaunay–Weber syndrome (KTW) is a rare phacomatosis whose main characteristics are: cutaneous angiomas (vascular nevi), varicose veins (arteriovenous fistulae) and hemihypertrophy of bones and soft tissues. This is a case report of KTW syndrome which was diagnosed in the first days of life on the basis of characteristic vascular nevi on the skin of the trunk and extremities in addition to hypertrophy of the left part of the body. Neuroradiologically verified hemimegalencephaly associated with temporal hemangioma represents a special particularity in our case. Measures of monitoring the

child as well as stimulating and therapeutic actions were the issues of discussion.

Key words: Klippel–Trenaunay–Weber syndrome, hemimegalencephaly

Slobodan OBRADOVIĆ
Nikole Pašića 12/1, 34000 Kragujevac
Tel: 034 333 086
E-mail: slobob@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 9. 7. 2004. године.

БИЛИЈАРНИ МУЦИНОЗНИ ЦИСТАДЕНОМ ЈЕТРЕ С ФОКУСНОМ МАЛИГНОМ АЛТЕРАЦИЈОМ

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Марјан МИЦЕВ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²

¹Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Билијарни муцинозни цистаденом јетре је редак тумор који се најчешће јавља код особа женског пола. Тумор је склон малигној алтерацији, па је неопходна благовремена потпуна хируршка ексцизија и хистолошки преглед одстрањеног тумора. Аутори приказују жену стару 66 година код које је, због бола у абдомену и повраћања, дијагностикована цистична лезија јетре, која је у целини ексцидирана отвореном операцијом. Цистична лезија је била испуњена муцинозном вискозном течношћу, а на једном месту унутрашње површине постојала је гроздаста пролиферација. Цистична лезија је узаним каналом комуницирала са заједничким хепатикусом, али упркос томе није садржавала жуч. Хистолошким прегледом је доказан муцинозни цистаденом јетре с фокусном малигном алтерацијом на месту поменуте гроздасте пролиферације. После нормалног постоперационог тока тегобе су престале.

Кључне речи: билијарни муцинозни цистаденом, малигна алтерација

УВОД

Билијарни муцинозни цистаденом јетре смо први пут odstrанили и описали 1995. године [1]. После тога је на Институту за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду оперисано неколико болесника који су предмет заједничког приказа. Ни код једног од њих нису уочени знаци малигне алтерације, осим код болесника чији случај приказујемо.

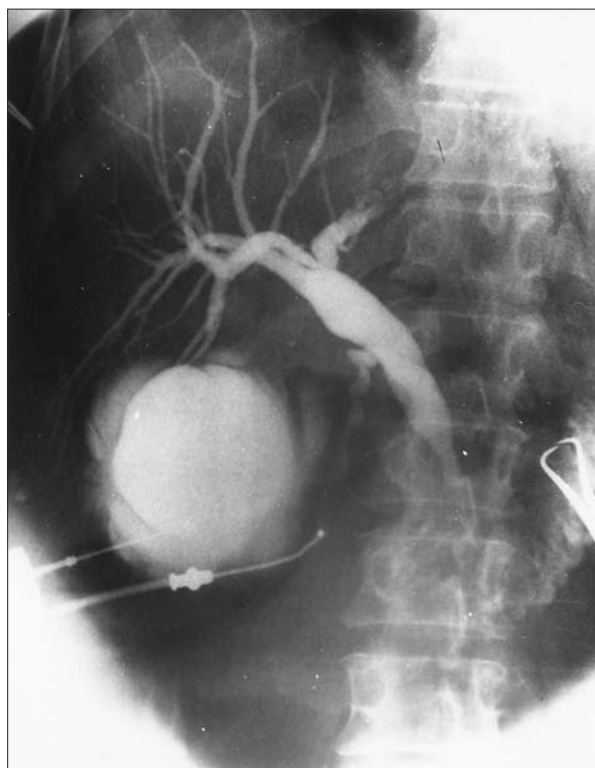
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 66 година, јавила се лекару због бола под десним ребарним луком и повремених повраћања. Ултрасонографским прегледом дијагностикована је циста јетре, па је, с обзиром на то да се сумњало на ехинококус, упућена на операцију. Под десним ребарним луком постојала је блага осетљивост. Лабораторијски налази, укључујући и туморске показатеље СЕА и СА 19-9, били су у границама нормалних вредности. Ултрасонографским прегледом у десном лобусу јетре дијагностикована је цистична формација величине 120×100 mm.

Болесница је оперисана кроз десну супкосталну лапаротомију. Уз доњу страну десног, а мањим делом и левог лобуса јетре уочен је већи цистични тумор који је срастао с јетром, сивкастог, делом провидног зида (налик на хидропс жучне кесе). На њему се са доње стране налазила жучна кеса без калкулозе са дугим цистикусом. Будући да се посумњало на дуплу жучну кесу, у цистичну формацију убачен је Фолијев (Foley) катетер и добијена је бистра, белачаста слузава течност, а затим је, упоредо са налазом холангиографије, учињен и налаз цистографије (Слика 1). Комуникација „циста“ са холедохусом није приказана, иако је операционом дисекцијом она касније доказана. Учињена је најпре холецистектомија, а затим и потпуна ексцизија цистичне форма-

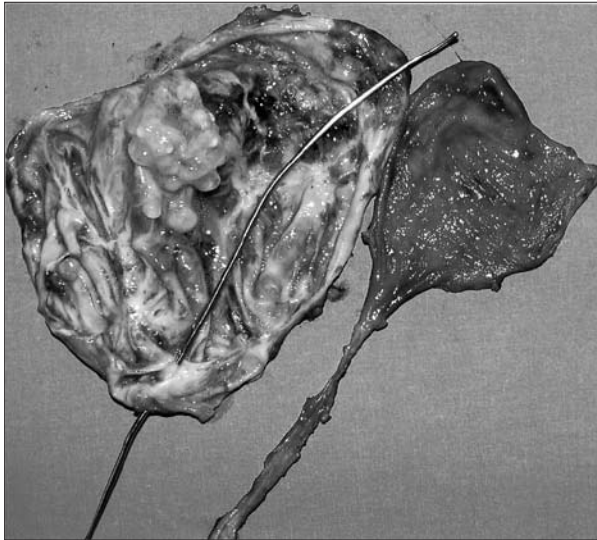
ције, и доказано је да је она једним узаним каналом комуницирала с *ductus hepaticus communis*, проксимално од ушћа цистикуса.

Жучна кеса је била уобичајеног изгледа осим врло дугог цистикуса (70 mm). Хистолошким прегледом жучне кесе нису уочене значајније промене. Друга цистична формација имала је зид промера до 3 mm с



СЛИКА 1. Упоредна операциона холангиографија и цистографија. Цистикус је дуг а холедохус нормалан. Цистограмом није приказана комуникација са заједничким хепатикусом иако је постојала.

FIGURE 1. Showing operative cholangiography through the long cystic duct. The common bile duct was normal while cystography failed to show clear communication with the common bile duct although it was confirmed during later dissection.

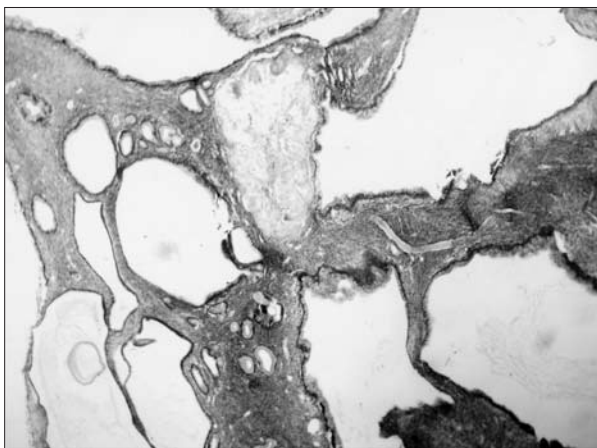


СЛИКА 2. Отворени препарат цистичног тумора са гроздастом пролиферацијом на задњем зиду и сондом постављеном кроз танки канал којим је комуницирала са заједничким хепатиком.

FIGURE 2. Showing an open resected specimen with multicystic vegetation on one part of the wall and a metal probe inserted through a tiny duct by which the cyst communicated with the common hepatic duct.

ожиљно промењеном унутрашњом страном, мањим улцерисаним пољима на мукози и ниском вегетантном мултицистичном сесилном пролиферацијом величине 37×31 mm и висине око 16 mm, с више околних малих и одвојених цисти серомуцинозног бистрог течног садржаја (Слика 2).

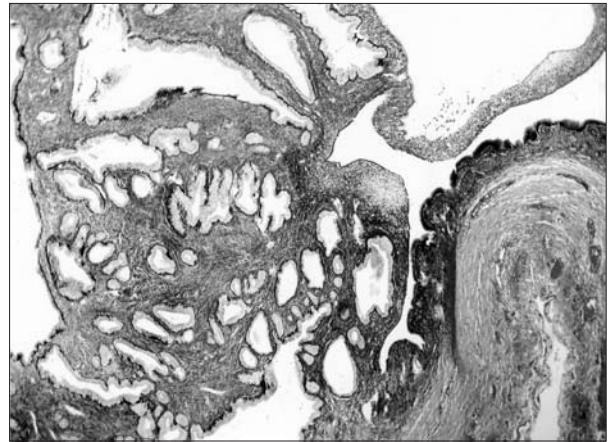
Цистична туморска формација у свом зиду нигде није имала мускуларни слој. Постојала је, међутим, зона стромне фибро-мускуларне, псеудокапсулне организације. Епител цисте је био једноредан, високоцилиндричан, местимично јасне муцинске цитоплазматске продукције. У већини микроскопских подручја испод епитела налазила се зона хиперцелулне вретенастоћелијске строме, која је подсећала на те-



СЛИКА 3. Тубулогландуларна аденоматозна пролиферација са формирањем макроскопских и честих микроцистичних дилатација лумена, која има једноредни епител са муцинском продукцијом и типичном стромом која хистолошки подсећа на оваријумску строму (HE, $\times 13$).

FIGURE 3. Showing a tubuloglandular adenomatous proliferation with the macrocystic and microcystic dilatation of glandular structures covered by monolayer of cylindrical mucinous epithelium and characteristic ovarian-like stroma (HE, $\times 13$).

ка-стромалну оваријумску кортексну зону. У делу интралуменске туморске пролиферације постојали су снажно умножавање и папилизација епителних тубуло-ацинусних структура, што је давало структуру аденома (Слика 3). Међутим, интрааденоматозно налазио се микрофокус неправилне организације и арборизације тубуло-гландуларних структура са локално инфилтративним својствима која одговарају раној карциноматозној алтерацији, али без дубоке инвазије зида или васкуларне инфилтрације (Слике 4а и 4б).



СЛИКА 4а,б. Неправилна арборизација и умножавање дуктусних структура се често могу видети, али без инфилтрације околне строме (4а, $\times 13$), али постоје ретки микрофокуси с интраепителном малигну алтерацијом (4б, $\times 112$).

FIGURE 4a,b. Showing an irregular branching of ductal structures without apparent infiltration of surrounding stroma (4a, $\times 13$), but with microfoci of intraepithelial malignant alteration (4b, $\times 112$).

Закључна патохистолошка дијагноза била је: *Cystadenoma mucinosum cum stroma ovariale; Carcinoma microfolialis intraadenomatosum (G1)*.

Постоперациони ток је протекао нормално и у даљем току лечења болесница није имала тегобе.

ДИСКУСИЈА

Муцинозни цистаденом јетре није тако ретко обољење како се раније мислило. Бенигна форма тумора је три-четири пута чешћа од његове малигне форме, тј. муцинозног цистаденокарцинома јетре [2], којих је у Сједињеним Америчким Државама и Јапану до 1987. године описано око 50 [3], а који и настају малигном алтерацијом цистаденома током вишегодишњег напретка болести [4].

Муцинозни цистаденом је први описао Липман (Lippman) [5] давне 1900. године. До 1971. године описано је 30 [6], а до 1977. укупно 38 случајева [1]. Отада је било неколико углавном појединачних приказа [7-10]. О'Ши (O'Shea) и сарадници [11] сматрају да је до 1987. у целокупној литератури објављено мање од 100 приказа болесника с овим обољењем. Најмлађи болесник је био узраста од четири године, а најстарији је имао 69 година [12]. Трећина болесника је била млађа од 40, а трећина старија од 55 година, док су остали приказани болесници били у петој деценији [13]. Доказано је да жене оболевају скоро 20 пута чешће него мушкарци [11].

Тумор је најчешће локализован у десном лобусу јетре, а веома ретко се јавља истовремено у оба лобуса јетре. Сматра се да цистаденом настаје из аномалног примитивног заметка [14], чему у прилог говори и могућност удружене појаве с цистаденомом панкреаса [15]. Величина тумора је обично мања од 10 cm, мада су описани и тумори величине до 25 cm. Што болест дуже напредује, тумори су већи; цистаденоми јетре споро расту. У време постављања дијагнозе код већине болесника симптоми су већ трајали више од десет година. Овај тумор је сличан муцинозном цистаденому панкреаса, што може бити у вези с ембрионалним пореклом оба органа из дуоденумских пупољака [12]. Ови тумори су склони малигној алтерацији [4, 11, 16]. Код рецидивирања тумора, целулна атипичност постаје све већа, тако да расте ризик од малигне алтерације [17]. И бенигни и малигни облик тумора може бити праћен порастом туморских показатеља, које ми код наше болеснице, нажалост, нисмо радили због техничких разлога. Туморски показатељи могу бити повећани и у бенижном облику овог тумора.

Симптоми обично трају више година и обично су блажи и испољавају се у виду лаких болова и диспептичких сметњи. Жутица и холангитис су ретки [6]. Обично се утврде само осетљивост на палпацију, док се тумор и јетра ретко палпирају. Радиолошко испитивање је од мале користи за дијагностику. Знаци спољне компресије на дигестивни тракт су ретко присутни [6, 12, 13]. Сцинтиграфија и ангиографија обично су без дијагностичке вредности. Налази ултрасонографије и компјутеризоване томографије су од највеће дијагностичке вредности, нарочито кад се у цистичној лезији назру септа. Забележени су и слу-

чајеви у којима је код болесника хистолошка дијагноза успешно постављена на основу биопсије чибџа (Chiba) иглом вођеном помоћу ултразвука [18].

У постављању дијагнозе такође треба узети у обзир цистаденокарцином јетре, ехинококусну цисту, просту конгениталну цисту јетре, хематом и апсцес јетре [3].

На билијарни цистаденом јетре треба помислити кад год се код жене дијагностикује цистична лезија у близини хилуса јетре, чија течност има нешто већу густину од густине воде, кад се у њој евентуално виде септа и кад су налази серолошких тестова на ехинококус негативни, а поготово ако су вредности туморских показатеља повећане. Код болесника чија је дијагноза нејасна, током операције се мора урадити биопсија *ex tempore*, јер је терапијски успешна само потпуна ексцизија цистичне туморске лезије. Нажалост, код интрахепатичне локализације радикална ексцизија може бити врло компликована или чак немогућа. Оперисане болеснике треба надгледати, јер су могући рецидиви, па и малигна алтерација.

ЗАКЉУЧАК

Прогноза је добра само кад је хируршка ексцизија потпуна. Непотпуна ексцизија увек доводи до рецидива болести, понекад с малигном алтерацијом [10, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Čolović R, Micev M, Kovačević N, Matić S, Kalezić V. Mucinoidni cistadenom jetre – prikaz slučaja. Arch Gastroenterohepatol 1995; 14:96-8.
2. Ishak KG, Willis GW, Cummins SD, et al. Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. Report of 14 cases and review of the literature. Cancer 1977; 39:322-38.
3. Mizumoto R, Kawarada Y. Diagnosis and treatment of the cholangiocarcinoma and cystic adenocarcinoma of the liver. In: Okuda K, Ishak KG, editors. Neoplasms of the liver. Tokio: Springer Verlag 1987; 388-95.
4. Becker WF, Welch RA, Pratt HS. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas. Ann Surg 1965; 161:845-63.
5. Lippman F. Ueber die echten Cysten der Leber. Deutsch Z Chir 1900; 54:446-67.
6. Short WF, Nedwich A, Levy HA, et al. Biliary cystadenoma. Report of a case and review of the literature. Arch Surg 1971; 102:78-80.
7. Von Roessel VBA, Marx WJ, Baskin W, Greenlow RL. Cystadenoma of the liver. J Clin Gastroenterol 1982; 4:167-72.
8. Van Steenberg W, Ponette E, Marchal G, et al. Cystadenoma of the common bile duct demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography: an uncommon cause of the extrahepatic obstruction. Am J Gastroenterol 1984; 79:466-70.
9. Peretta E, De Franchis R, Standacher C, et al. Biliary cystadenoma: an uncommon cause of cholestatic jaundice. Am J Gastroenterol 1986; 81:138-40.
10. Okamura T, Murakami S, Nishioka Y, et al. Biliary cystadenoma of the extrahepatic bile ducts: report of a case and review of the literature. Jap J Surg 1987; 17:281-7.
11. O'Shea JS, Shak D, Cooperman WR. Biliary cystadenocarcinoma of the extrahepatic duct origin arising in previously benign cystadenoma. Am J Gastroenterol 1987; 82:1306-10.
12. March JL, Duhms B, Longmire WP. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the biliary system. Arch Surg 1974; 109:41-3.
13. Henson SW Jr, Gray HK, Dockeri MB. Benign tumor of the liver. Surg Gynecol Obstetr 1957; 104:551-4.
14. Dardick H, Glotzer P, Silver C. Congenital hepatic cyst causing

- jaundice. Report of a case and analogies with respiratory malformation. *Ann Surg* 1964; 159:585-92.
15. Keech MK. Cystadenomata of the pancreas and intrahepatic biliary ducts. *Gastroenterology* 1951; 19:586-74.
 16. Cruickshank AH, Sparshatt SM. Malignancy in natural and experimental hepatic cysts: Experiments with alfortoxin in rat and the malignant transformations in cysts of the human liver. *J Pathol* 1971; 104:185-90.
 17. Woods G. Biliary cystadenocarcinoma: case report of hepatic malignancy originating in benign cystadenoma. *Cancer* 1980; 47:2936-40.
 18. Lemoto Y, Kondo Y, Nakako T, et al. Biliary cystadenocarcinoma diagnosed by liver biopsy performed under ultrasonographic guidance. *Gastroenterology* 1983; 84:399-403.

BILIARY MUCINOUS CYSTADENOMA OF THE LIVER WITH FOCAL MALIGNANT ALTERATION

Radoje ČOLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Marjan MICEV¹, Nataša ČOLOVIĆ²

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Biliary mucinous cystadenoma of the liver is a rare tumor that develops almost exclusively in women. Its typical localization is near the hepatic hilus. It may become malignant, and therefore careful histological examination of the entire resected specimen is mandatory. Incomplete excision results in recurrence and occasionally in malignant alteration. The authors present a 66-year old woman who presented with the right upper abdominal pain and occasional vomiting, and who was diagnosed with cystic lesion of the right lobe of the liver. The lesion was totally excised by an open operation. It was filled with mucinous viscous fluid and there was proliferation in one part of the internal surface. The cystic lesion communicated with the common hepatic duct through a tiny duct

(above the cystic duct), but in spite of that, it did not contain bile. Histological examination showed mucinous cystadenoma with focal malignant alteration. After the uneventful recovery, the pain and vomiting were eliminated and she has remained symptom free so far.

Key words: biliary mucinous cystadenoma, malignant alteration, surgical excision

Radoje ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 361 8669

* Рукопис је достављен Уредништву 6. 7. 2004. године.

ЛЕЧЕЊЕ ИНФИЦИРАНЕ РАНЕ ПОМОЋУ ЕКСПОНИРАНОГ СИЛВЕР-РИНГ ВАСКУЛАРНОГ ГРАФТА И НАКНАДНО ПОКРИВАЊЕ СЛОБОДНИМ КОЖНИМ ТРАНСПЛАНТОМ ПО ТИРШУ

Драгослав НЕНЕЗИЋ¹, Симон ПАНЂАИТАН², Ненад ИЛИЈЕВСКИ¹,
Предраг МАТИЋ¹, Предраг ГАЈИН¹, Ђорђе РАДАК¹

¹Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд;

²Специјална болница за пластичну и реконструктивну хирургију “ST Medica”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Инфекција вештачког графта у васкуларној хирургији је велики проблем. Срећом, њихова учесталост је релативно мала (1-6%). Компликације су опасне по здравље болесника, морталитет је 25-75%, а губитак екстремитета јавља се код 40-75% болесника, тако да је метод лечења веома важан. Код инфекција које припадају III стадијум по Силађију (Szilagyi), стандардна процедура подразумева ексцизију графта уз дебридман ране. Алтернативни метод је конзервативно лечење. Приказујемо болесницу с инфекцијом силвер-ринг (silver-ring) васкуларне протезе, употребљене за фемородисталну реконструкцију артерија угрожене ноге, код које је у раном постоперационом периоду дошло до обимне некрозе коже с експозицијом графта. Након пажљивог дебридмана и чишћења ране, дефект је прекривен кожным трансплантом по Тиршу (Thiersch). Приказ овог болесника је важан јер је место инфекције и експозиције графта прекривено трансплантом непотпуне дебљине коже по Тиршу, што нисмо пронашли у литератури.

Кључне речи: инфекција протезе, силвер-ринг васкуларни графт, лечење, Тиршов трансплант

УВОД

Иако је учесталост инфекције вештачког васкуларног графта мала (1-6%) [1-4], њене компликације (губитак екстремитета, системске компликације или смрт) су и даље опасне по здравље болесника, морталитет је 25-75%, а губитак екстремитета се јавља код 40-75% болесника [2, 5, 6]. Код инфекција које припадају III стадијум по Силађију (Szilagyi) [2], стандардна процедура подразумева ексцизију графта уз дебридман ране [7, 8]. Алтернативни метод је конзервативно лечење [4, 9].

Приказујемо болесницу с инфекцијом протезе силвер-ринг (silver-ring) тубуларног графта, који је употребљен за фемородисталну реконструкцију артерија угрожене ноге. У раном постоперационом периоду (после имплантације) дошло је до екстремне некрозе коже с експозицијом графта. После два месеца пажљивог дебридмана и чишћења ране, дефект је прекривен слободним кожным трансплантом по Тиршу (Thiersch).

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 55 година, примљена је на Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду због исхемије десне ноге III-IV степена. Три четири недеље пре пријема болесница је осећала исхемијски бол током мировања, стопало је било хладно и бледо, са гангренозним променама по латералној страни десне потколенице. Анамнезни подаци су указивали на то да је болесница дугогодишњи пушач, да болује од хипертензије и од стабилне ангине пекторис. Клиничким прегледом магистралних артерија за доње екстремитете потврђен је ослабљен пулс у десној препони са шумом над њом и од-

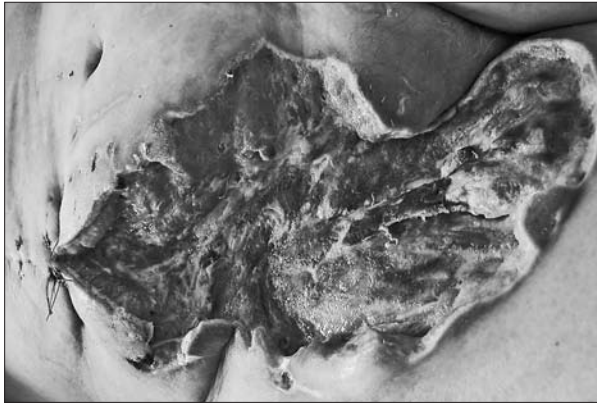
суство пулзација дистално од препоне, уз ослабљену дорзалну флексију стопала и смањен сензибилитет, са две исхемијске улцерације по латералној страни средњег дела потколенице. Винзоров (Winsor) индекс: десно 0,20, лево 1,0.

На преоперационом налазу феморалне ангиографије уочене су стенозантне промене илијакофеморалног споја, оклузија површне бутне артерије, стеноза натколеничног дела *a. popliteae*, грацилне *a. tibialis posterior* и *a. interosea*, оклузија завршног дела предње тибјалне артерије. Иако је после ангиографског испитивања у десној препони уочен хематом који повећава ризик за настанак инфекције после операције, због угрожавајуће исхемије десне ноге одлучено је да се примени хируршко лечење. Урађени су илијакофеморални байпас (by-pass) екстраперитонеумским приступом дакронским графтом од 8 mm и инфрагени феморопоплитеални байпас силвер-ринг протезом од 6 mm, уз антибиотску профилактику (цефтриаксон, метронидазол), те постоперациони профилактични третман (цефтиазидим, амика-



СЛИКА 1. Рана после некректомије.

FIGURE 1. Status of wound after necrectomies.



СЛИКА 2. Инфицирана регија после некректомије са експонираним графтом.

FIGURE 2. Infected area after necrectomies with exposure of tubular prosthesis.



СЛИКА 3. Експонирани графт.

FIGURE 3. Exposure of tubular prosthesis.

цин). Упркос успешној реконструкцији артерија десне ноге (Винзорев индекс: 1,0), у раном постоперационом периоду су се развили знаци велике некрозе коже и поткожног ткива у пределу доњег пола абдоменске и препонске ране (Слика 1), праћени повишеном телесном температуром (38°), леукоцитозом ($13,5 \times 10^9/l$) и повишеним CRP (90 mg/l). Услед оваквог стања учињена је опсежна некректомија коже и поткожног ткива абдоменске и препонске ране, тако да је део феморопоплитеалне протезе у дужини од 3 cm експониран у препонском делу (Слика 2 и 3).

Брис периграфтног дела ране је указао на контаминацију бактеријама рода *Serratia* и *Acinetobacter*. Лечење је спроведено применом одговарајућих антибиотских лекова на основу антибиограма и свакодневним екстензивним и вишекратним дебридманом рана (хидроген, повидон-јодид, хипертони физиолошки раствор, октенисепт, наизменично, некректомија и периграфтна киретажа) и паралелним инцизијама мишића ради приближавања ивица ране. После два месеца стекли су се услови за реконструкцију дефекта абдоменске и препонске ране (санирана инфекција и експонирани део графта прекривен гранулационим ткивом) (Слика 4), те је изведена реконструкција дефекта аутоотрансплантацијом коже по Тиршу (Слика 5). Две недеље касније болесница је пуштена кући без клиничких и лабораторијских знакова инфекције.



СЛИКА 4. Рана после саниране инфекције, пре реконструкције по Тиршу.

FIGURE 4. Status of wound after sanation of infection prior reconstruction sec. Tiersch.



СЛИКА 5. Рана после реконструкције по Тиршу.

FIGURE 5. Status of wound after reconstruction sec. Tiersch.

Овакво интензивно постоперационо конзервативно лечење се показало успешним методом лечења, а силвер-ринг тубуларна протеза као високоотпорна у условима инфекције.

ДИСКУСИЈА

Радикалност хируршког метода који подразумева уклањање инфицираног графта је неопходна због спасавања екстремитета, посебно ако је инфекција у регији препона [5]. Предуслов за овакву стратегију је да анастомозе морају бити изведене у регијама које нису инфициране, а да позиција новог графта мора бити на местима безбедно удаљеним од подручја инфекције. Зато се и изводе екстраанатомске операције које испуњавају ове захтеве [10, 11]. Ако предуслови нису могући, покушава се са заменом инфицираног графта графовима новије генерације, који имају антимикуробну заштиту, или конзервативним методама (вишекратни екстензивни дебридман и чишћење ране), са покривањем експонираниог графта мишићним режњем [8, 9, 12], нарочито када је већ употребљен графт таквих особина. Када се оба метода покажу као неуспешна, а угрожавајућа исхемија напредује или прети сепса, неизбежна је ампутација код чак 80% болесника [13].

Неопходност хирушког лечења намеће питање метода лечења, нарочито код регија са високим ризиком у које се поставља протетски материјал. Подаци о реакцији алопластичног материјала на таквим местима су веома ретки [2, 14, 15]. Код инфекције протеза различитим агенсима питање адекватног протетског материјала је и даље отворено. С обзиром на морталитет од око 4% [7], који прати такве операције, могућност употребе графтова отпорних на инфекцију отвара нов приступ у хирушком лечењу. Концентрација антимикробне супстанце у зиду протезе је у функцији профилакточног деловања, посебно на оним местима која су делимично или потпуно неприступачна за системско деловање. Ако резултати имплантације протезе с антимикробном заштитом оправдају очекивања [16-18], њихова употреба и на местима подложним инфекцији може смањити морбидитет и морталитет.

ЗАКЉУЧАК

Конзервативни метод лечења експониране протезе након имплантације на местима подложним инфекцији у ретким случајевима не треба избегавати. Приказ овог болесника је изузетан и по томе што је након дугог конзервативног лечења место саниране инфекције с експозицијом графта прекривено кожным трансплантом по Тиршу, што нисмо пронашли у литератури.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldstone J, Moore WS. Infection in vascular prosthesis. Clinical manifestations and surgical management. *Am J Surg* 1974; 128(2):225-33.
- Szilagyi DE, Smith RF, Elliot JP, et al. Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts. *Ann Surg* 1972; 176(3):321-33.
- Fu W, Wang Y, Chen F. Surgical management of patients with

- infected vascular prosthesis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1997; 35(10):608-9.
- Matarazzo A, Sassi O, Florio A, De Vivo S, Mainelli R. Prosthetic infections. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50(2):143-52.
- Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, et al. Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985; 98(1):81-6.
- Edwards WH Jr, Martin RS Third, Jenkins JM, et al. Primary graft infections. *J Vasc Surg* 1987; 6(3):235-9.
- Chiesa R, Astore D, Frigerio S, et al. Vascular prosthetic graft infection: Epidemiology, bacteriology, pathogenesis and treatment. *Acta Chir Belg* 2002; 102(4):238-47.
- Halmos F, Ferenzy J, Behek S, Gergely M. The use of muscle flaps in the surgical treatment of infected vascular prosthesis. *Magy Seb* 2000; 53(4):172-4.
- Atiyeh BS, Hussein MM, Kayle DJ, Nasser AA, Hashim HA. Muscle transposition flap for salvage of exposed peripheral prosthetic vascular grafts. *Ann Plast Surg* 1998; 41(6):640-5.
- Ristić M, Davidović L. Obostrani transoburatori bajpas posle infekcije grafta u aortobifemoralnoj poziciji. *Srp Arh Celok Lek* 1989; 117(5-6):361-9.
- Davidović L, Kuzmanović I, Kostić D, et al. Opturacioni ili „lateralni” bajpas zbog infekcije vaskularne proteze u preponi. *Srp Arh Celok Lek* 2002; 130(1-2):27-33.
- Pinoccy J, Albes JM, Wicke C, Ruck P, Ziemer G. Treatment of periprosthetic soft tissue infection of groin following vascular surgical procedures by means of a polyvinyl alcohol-vacuum sponge system. *Wound Repair Regen* 2003; 11(2):104-9.
- Kikta MJ, Goodson SF, Bishara RA, Meyer JP, Schuler JJ, Flanagan DF. Mortality and limb loss with infected infringuinal bypass graft. *J Vasc Surg* 1987; 5(4):566-71.
- Fulenwidwer JT, Smith RB, Johnson RW. Reoperative abdominal arterial surgery ten-years experience. *Surgery* 1983; 93:20-7.
- Heider P, Kreissl P, Schmid R, Heitland W. Use of an antimicrobial Silver-coated prosthesis in extensive bypass infections; Municipal Hospital; Department of Trauma; General and Vascular Surgery.
- Hayes PD, Nasim A, London W, et al. In situ replacement of infected aortic grafts with rifampicin-bonded prostheses: The Leicester experience (1992-1998). *J Vasc Surg* 1999; 3(1):92-8.
- Kowalik Z, Kucharski A, Hobot J. Use of Dacron vascular prosthesis impregnated with salts of silver in treatment of extra-anatomical axilla-femoral by-pass infection. *Infections in vascular surgery. Polim Med* 2002; 32(1-2):80-4.
- Hernandez-Richter T, Schardey HM, Wittmann F, et al. Rifampicin and Triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular Dacron graft material. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26(5):550-7.

TREATMENT OF THE INFECTED WOUND WITH EXPOSED SILVER-RING DACRON GRAFT AND DELAYED SKIN TRANSPLANT COVERING

Dragoslav NENEZIĆ¹, Simon PANĐAITAN², Nenad ILIJEVSKI¹, Predrag MATIĆ¹, Predrag GAJIN¹, Đorđe RADAK¹

¹Department of Vascular Surgery, Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade;

²Special Hospital of Plastic and Reconstructive Surgery „ST Medica”, Belgrade

ABSTRACT

Although the incidence of prosthetic infection is low (1%-6%), the consequences (limb loss or death) are dramatic for a patient, with high mortality rate (25%-75%) and limb loss in 40%-75% of cases. In case of Szilagyi's grade III infection, standard procedure consists of the excision of prosthesis and wound debridement. Alternative method is medical treatment. This is a case report of a patient with prosthetic infection of Silver-ring graft, used for femoropopliteal reconstruction, in whom an extreme skin necrosis developed in early postoperative period. This complication was successfully treated medically. After repeated debridement and wound-packing, the wound was covered using Thiersch skin graft.

Key words: vascular graft infection, Silver-ring prosthesis, treatment, Thiersch skin graft

Dragoslav NENEZIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Insitut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje”
Heroja Milana Tepića 1, 11040 Beograd
Tel: 011 360 1667
Faks: 011 666 392
E-mail: neneza@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 28. 5. 2004. године.

МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА

Вера МИЛЕНКОВИЋ, Радмила СПАРИЋ, Јасмина АТАНАЦКОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Стопа смртности од карцинома јајника је висока и поред примене савремених метода лечења. У тренутку постављања дијагнозе код највећег броја болесница болест је већ у узнапредовалом стадијуму, а тада је прогноза веома лоша и не зависи од хистолошког типа тумора. Будући да не постоје јасно дефинисане премалигне лезије за карцином јајника, циљ скрининга је откривање болести у раној, асимптоматској фази. Стратегија скрининга карцинома јајника, међутим, није дефинисана, те се још не препоручује његова рутинска примена код опште популације. Примена скрининга је ограничена само на особе са високим ризиком за настанак карцинома и на болеснице које добровољно учествују у научноистраживачким пројектима из ове области, те су потребне даље опсежне студије које би јасно дефинисале улогу појединих метода скрининга.

Кључне речи: карцином оваријума, скрининг

УВОД

Методе скрининга које су везане за малигне болести углавном се заснивају на откривању одређених показатеља о постојању тумора. Показатељ тумора је било који ентитет који указује на присуство канцера у организму. Малигни тумори јајника су, после малигних тумора дојке, други по учесталости код жена, са стопом смртности која је већа од збирне стопе смртности код малигних тумора грлића и тела материце [1]. У тренутку постављања дијагнозе код 70-75% болесница болест је већ у узнапредовалом стадијуму, што је главни узрок високе стопе смртности [1-3]. Будући да не постоје јасно дефинисане премалигне лезије за карцином јајника, смањење морталитета би се, теоретски, могло постићи откривањем болести у раној, асимптоматској фази [4-8].

У литератури су мишљења о практичном значају скрининга малигних тумора јајника у општој популацији контроверзна. Неки аутори сматрају да ниједан од предложених тестова или комбинације тестова нису довољно ефикасни у примени скрининга код болесница код којих нема симптома болести из популације са ниским ризиком за настанак малигних тумора јајника [1, 2]. Малигни тумори јајника код популације са високим ризиком за настанак карцинома (болеснице са мутацијом гена *BRCA1* или *BRCA2*) чине 5-10% свих малигних тумора оваријума [1]. Још нема доказа да примена скрининга помаже раном откривању малигних тумора јајника у овој ризичној групи [1]. Можда редовном применом скрининга код ове популације 90% испитаница које би евентуално добиле карцином јајника не би било обухваћено скринингом [1, 9]. Уколико би се скрининг примењивао код постменопаузних жена старијих од 50 година, скринингом би било обухваћено 80% испитаница које ће добити карцином оваријума [5].

Позитивни резултати скрининга захтевају и даље примену инвазивних хируршких процедура (лапаротомију или лапароскопију). С обзиром на ризике и инвазивност ових процедура, скрининг-тест који би се користио у општој популацији морао би има-

ти специфичност од 99,6% и сензитивност од најмање 80%, те би било 10 инвазивних процедура за један случај дијагностикованог карцинома јајника [5, 10]. Најбољи резултати методе скрининга постигнуте су у Енглеској, где се у оквиру три-четири лапаротомије индиковане позитивним резултатима скрининга дијагностикује један случај карцинома оваријума [11].

Велика мултицентрична студија (*The United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening – UKC-TOCS*) је започета у Енглеској 2001. године, а њени резултати ће бити објављени 2012. године. Овом студијом је предвиђено да се испита 200.000 постменопаузних жена старијих од 50 година, које су подељене у једну контролну групу и две групе испитаница које су подвргнуте примени скрининга [12-14].

Већина аутора предлаже примену скрининга само код особа са високим ризиком за настанак обољења и код болесница које добровољно учествују у научноистраживачким пројектима из ове области [5, 6, 13, 15]. Један од разлога за овакво мишљење је и морбидитет узрокован применом непотребних хируршких интервенција које су индиковане лажним позитивним резултатима скрининга [7].

МЕТОДЕ СКРИНИНГА МАЛИГНИХ ТУМОРА ЈАЈНИКА КОД ОДРАСЛИХ ЖЕНА

Најзначајнији сегменти скрининга малигних тумора јајника код одраслих жена су испитивање биохемијских, васкуларних и морфолошких показатеља постојања тумора, као и генетско тестирање.

СА 125 је антиген који потиче од фетусног целомског и амнионског епитела [16]. Код одрасле особе налази се у свим ткивима која су настала од целомског епитела (мезотелијумске ћелије плеуре, перикарда и перитонеума), као и епитела Милерових (*Müller*) канала (епители тубе утерине, ендцервикалног канала и ендометријума) [17, 18]. Сматра се да се генски локус за његову синтезу налази у близини локуса гена *BRCA1*, чија мутација може да доведе до настан-

ка малигних тумора дојке и јајника [16]. Биолошки полуживот овог показатеља је четири и по дана [12]. Горња граница нормалних вредности СА 125 у серуму је 35 U/ml. Будући да су вредности СА 125 код жена у постменопаузи и након хистеректомије нешто ниже у односу на општу популацију, неки аутори препоручују да се одреди нижа гранична вредност СА 125 за ову популацију [12, 19].

Идеја о коришћењу СА 125 у скринингу малигних тумора јајника потекла је јер се уочило да су код великог броја болесница са туморима епитела оваријума вредности СА 125 у серуму изнад граница нормалних [6, 16]. Вредности СА 125 могу бити повећане и у претклиничкој, асимптоматској фази болести, чак до пет година пре јављања клиничких показатеља малигнитета [18, 20]. Мала специфичност СА 125 као појединачног скрининг-теста за утврђивање тумора епитела оваријума објашњава се чињеницом да су вредности овог показатеља повећане и код других карцинома (панкреаса, дојке, мокраћне бешике, плућа, јетре), код одређених бенигних обољења (миома утеруса, ендометриозе, аденомиозе, пелвичних запаљенских обољења, цирозе јетре, панкреатитиса, реналне инсуфицијенције, туберкулозе), као и у одређеним физиолошким стањима (трудноћа, пуерперијум и за време менстрације) и после хируршких интервенција у перитонеумској шупљини [1, 6, 10, 16-18, 21]. Вредности СА 125 у серуму су повећане и код болесница које су подвргнуте фертилизацији *in vitro* (четрнаестог дана након ембриотрансфера), код успешне имплантације [17]. Такође, вредности нивоа СА 125 у серуму је у опсегу нормалних вредности код 50% болесница код којих је болест у раном стадијуму и код 20-25% болесница код којих је малигна болест у узнапредовалом стадијуму [1, 16].

Специфичност теста се може повећати његовим комбиновањем са ултразвучним прегледом мале карлице и дефинисањем популације са високим ризиком за настанак обољења (болеснице у постменопаузи). Према подацима проспективне студије спроведене у Енглеској на 22.000 постменопаузних болесница, комбинована примена СА 125 и ултразвука довела је до специфичности скрининга од 99,8% и сензитивности од 78,6% [22]. Ова студија је такође показала дужу просечно преживљавање у групи болесница оболелих од карцинома оваријума које су биле обухваћене скринингом у односу на испитанице контролне групе. Комбиновањем већег броја параметара повећава се специфичност скрининга.

Серијска одређивања вредности СА 125 код постменопаузних жена показују непромењене или смањене вредности, док код болесница с карциномом јајника показују тренд пораста. На основу наведених података, предложени су и алгоритми који комбинују старост болесница, промене вредности СА 125 и апсолутне вредности СА 125 за израчунавање ризика за настанак карцинома оваријума [6, 7].

Повећање сензитивности скрининга се може постићи и коришћењем додатних серумских показатеља. Поједини хистолошки типови карцинома су ређе праћени повећањем вредности СА 125; код муцинозних карцинома оваријума чешће је повећана вредност СА 19-9 [18].

Међу комплементарним биохемијским показатељима најзначајнији су: СА 72-4 (*tumor-associated glycoprotein 72* – TAG 72), гликопротеински површински антиген, који се налази у серуму болесника са карциномом колоне, желуца и јајника; М-CSF (*serum macrophage-colony stimulating factor*), фактор стимулације макрофагних колонија, цитокин који продукује нормални, али и неопластично измењени епител оваријума; OVX1 (*monoclonal antibody OVX1*) – моноклонско антитело које препознаје антигене детерминанте који се налазе у карциномима дојке и јајника [9, 16, 18]. СА 72-4 се најчешће користи као показатељ присуства карцинома желуца, али су повећане вредности у серуму (>3,8 U/ml) утврђене код 70,7% болесница код којих је дијагностикован карцином оваријума, независно од хистолошког типа [18].

Објављен је велики број студија које су испитивале значај употребе већег броја других показатеља постојања тумора. У студији Воласа (*Woolas*) и сарадника [20], налаз повећаних вредности СА 125, СА 72-4, СА 19-9 и СА 15-3 је патогномоничан за присуство малигне болести. Исти аутори су показали да су нивои СА 15-3 у границама референтних вредности код свих болесница са бенигним туморима оваријума [20]. Такође, вредности СА 15-3 могу бити повећане и код болесница са бенигним обољењима дојке, као и код особа оболелих од примарних малигних тумора дојке, плућа, простате и јајника, али и код болесника код којих малигна болест метастазира [21].

Коришћење великог броја показатеља постојања тумора може бити корисно у диференцијалној дијагностици примарних тумора оваријума, у односу на друге интраабдоменске малигне туморе. Једема (*Yedema*) и сарадници [23] наводе да количник СА 125 и СЕА мањи од 20:1 указује на могуће гастроинтестинално порекло тумора.

Постоји још много других супстанци које би могле бити потенцијални показатељи постојања тумора, али се њихова употреба у ту сврху и даље истражује [7, 17]. Једна од њих је лизофосфорна киселина, чије су вредности, према резултатима неких пилот-студија, биле повећане код 90% испитаница са карциномом јајника стадијума I према класификацији FIGO (Међународне федерације за гинекологију и опстетрицију) и код 100% испитаница са карциномом јајника стадијума II, III или IV према FIGO [6, 9]. Лизофосфорна киселина стимулише пролиферацију канцерских ћелија, интрацелулно ослобађање калцијума и активацију ензима. Пронађена је и у аспирину код болесница оболелих од карцинома оваријума. У будућности би требало спровести веће студије које би потврдиле употребну вредност лизофосфорне киселине у овој области [11].

Циљ ултразвучног скрининга је откривање раних анатомских промена јајника које прате карциногенезу. Овај преглед обухвата процену морфологије и величине оба јајника, зависно од животне доби. Одсуство цикличних физиолошких промена јајника код жена у постменопаузи повећава специфичност ове методе у односу на жене друге старосне доби. Већина протокола скрининга користи бодовне системе засноване на одређивању волумена и општег изгледа оваријума и комплексности тумора (структура зидо-

ва цисти, број субјединица, дебљина интерцистних преграда, ехогеност садржаја, присуство папиларних израштаја) [24-26]. Волумен оваријума се израчунава према формули за запремину елипсе, а горња граница нормалних вредности за жене у пременопаузи је 20 cm^3 , односно 10 cm^3 за жене у постменопаузи [11, 25, 26]. Препоручује се да се уради трансвагинални ултразвучни преглед, с обзиром на информативнији налаз који се добија применом ове методе. Недостаци ове методе су велики број лажних позитивних налаза (који се може смањити применом колор доплера) и немогућност откривања примарних перитонеумских малигних тумора и карцинома јајника у раним стадијумима болести, када је волумен јајника и даље нормалан [9, 25]. Када је у питању оптимални временски интервал између сукцесивних скрининга, препоручује се период од шест месеци [25]. Учесталост скрининга може бити дефинисана једнообразно за све жене које су укључене у програм скрининга или прилагођена свакој болесници понаособ, у зависности од индивидуалног ризика за настајак обољења [9].

Неки аутори предлажу примену комјутеризоване томографије и нуклеарне магнетне резонанције, СА 125 или комбинацију већег броја биохемијских показатеља. Већина скрининг-програма подразумева контролни трансвагинални ултразвучни преглед од четири до шест недеља после првог прегледа уколико се уочи било каква патолошка промена. У случају сталног спровођења прегледа ултразвуком, уводе се и комплементарни тестови, као што су СА 125 и колор доплер [11].

Неоваскуларизација је феномен који увек прати раст малигних тумора. Тумори који брзо расту садрже велики број новоформираних крвних судова који имају слабије развијену глатку мускулатуру у мишићном слоју зида крвног суда, што узрокује нижу резистенцију него у крвним судовима бенигних тумора оваријума. Применом колор доплер технике могуће је диференцирати бенигне туморе од малигних тумора јајника. Патолошка ангиогенеза се открива применом колор доплера чак и код карцинома јајника који су инкапсулирани [26]. Ова техника се може користити као почетни скрининг-тест у комбинацији са трансвагиналним ултразвучним прегледом или као допунски тест након ненормалног налаза после стандардног прегледа ултразвуком [11]. Разлике у сензитивности резултата налаза добијених употребом различитих ултразвучних апарата отежавају прецизно одређивање опсега референтних вредности.

Више од 80% породица у којима су два члана или више чланова оболели од карцинома оваријума или пременопаузног карцинома дојке вероватно су носиоци мутације гена *BRCA1* на хромозому 17. Жене са мутацијом *BRCA1* или *BRCA2* гена носе 10 пута већи ризик (80%) за настајак карцинома дојке у односу на општу популацију (8%). Ризик настајка карцинома јајника је 45%, односно 25% за носиоце мутације гена *BRCA1* и *BRCA2*.

Ове генске мутације се јављају код мање од 10% болесника било са карциномом јајника или дојке. Препоручује се да се овој врсти испитивања подвргну болеснице чије су рођаке првостепеног сродства обо-

леле од карцинома оваријума или пременопаузног карцинома дојке. Ово омогућава да се са вероватноћом од 65% идентификују мутације. У идеалној ситуацији требало би прво афициране чланове породице подвргнути генском испитивању [11]. Висока цена наведених тестова, нажалост, ограничава њихову масовну употребу у клиничкој пракси [15].

ЗАКЉУЧАК

Веома значајна стратегија у борби против малигних тумора је скрининг примењен у популацији код којих се нису јавили симптоми обољења, како би се на време открила премалигна стања и рани стадијуми малигне болести. Може се рећи да је примена масивног скрининг-програма у појединим земљама довела до значајног смањења смртности од карцинома грлића материце.

Насупрот томе, карцином јајника је болест која се обично дијагностикује у узнапредовалом стадијуму, а тада је прогноза веома лоша. Стопа преживљавања је мала код болесница код којих је дијагноза постављена у узнапредовалом стадијуму болести, независно од хистолошког типа тумора. Стратегија скрининга карцинома оваријума још није дефинисана, упркос веома дугој фази без симптома обољења у развоју ове болести. Потребно је даље спроводити опсежне студије из ове области које би јасно одредиле улогу појединих метода скрининга, као и интервале скрининга. Резултати великих студија из ове области које су објављене у последње две године показали су да се може очекивати позитиван утицај скрининга на стопу морталитета од малигних тумора оваријума у будућности.

ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 280. *Obstet Gynecol* 2002; 100:1413-6.
2. Kesić V. Ovarian cancer: screening and prevention. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:81-5.
3. Atanacković J, Milenković S. Pathology of malignant ovarian tumours. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:86-8.
4. Milenković V, Sparić R, Dokić M, Petković S, Atanacković J. Ovarian cancer after in vitro fertilization. *Srp Arh Celok Lek* 2004; 132(9-10):331-3.
5. MacDonald ND, Jacobs IJ. Is there a place for screening in ovarian cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82:155-7.
6. Paley PJ. Screening for the major malignancies affecting women: Current guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:1021-30.
7. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population: current status. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11(1):3-6.
8. Milenković V, Petković S, Pantović S, et al. Surgical treatment of ovarian carcinoma at the Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia in the period 1995-1999. *Jugosl Ginekol Perinat* 2000; 35:89-92.
9. Urban N. Specific keynote: Ovarian cancer risk assessment and potential for early detection. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S75-9.
10. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated Ca 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: A series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:290-4.
11. Symonds IM. Screening for gynecological conditions. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14:44-51.

12. Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet and Gynaecol* 2002; 16:469-82.
13. Valentin L. Transvaginal sonography in gynaecology. *Reviews in Gynaecological Practice* 2003; 4:50-7.
14. <http://www.ukctocs.org.uk>.
15. Taylor KJW, Schwartz PE. Cancer screening in a high risk population: A clinical trial. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:461-6.
16. Verheijen RHM, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Cancer Biology* 1999; 9:117-24.
17. Whitehouse C, Solomon E. Current status of the molecular characterization of the ovarian cancer antigen CA 125 and implications for its use in clinical screening. *Gynecol Oncol* 2003; 88: S152-7.
18. Gadduci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Geazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother* 2003; 58:24-38.
19. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp JG, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:107-14.
20. Woolas RP, Oram DH, Jeyarajah AR, Bast RC, Jacobs IJ. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:497-501.
21. Đurđević S, Đurđević J. Tumorski markeri u ginekološkoj onkologiji. Beograd: Društvo medicinskih biohemičara Jugoslavije; 1998.
22. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ* 1993; 306:1030-4.
23. Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, et al. Use of serum markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumor Biol* 1992; 13:18-26.
24. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, Jurado M, López-García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:685-92.
25. Van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77:350-6.
26. Kurjak A, Kuprešić S, Sparac V, Prka M, Bekavac I. The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol* 2003; 90:258-64.

SCREENING METHODS OF OVARIAN CANCER IN ADULTS

Vera MILENKOVIĆ, Radmila SPARIĆ, Jasmina ATANACKOVIĆ

Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Ovarian cancer is associated with high mortality rate which has improved a little despite therapeutic advances. It causes more deaths than combined cervical and uterine cancer. High mortality is believed to be a direct result of already advanced stage at the time of diagnosis. Survival is excellent in case of early stage disease but poor in late stage disease, regardless of histology. The goal of screening for ovarian cancer is restricted to detection of asymptomatic early stage disease, as precursor lesions of ovarian cancer have not been identified. At present, there is no reliable method of ovarian cancer screening which has been shown to reduce mortality from ovarian cancer. Therefore, routine screening of women in general popula-

tion can not be currently advised. Screening should be limited to high-risk population and subjects participating in research projects as long as the results of current studies are available.

Key words: ovarian cancer, screening

Vera MILENKOVIĆ
 Institut za ginekologiju i akušerstvo
 Klinički centar Srbije
 Višegradska 26, 11000 Beograd
 Tel: 011 361 5592
 Faks: 011 361 5603
 E-mail: radmila@tesla.rcub.bg.ac.yu

ПАТОФИЗИОЛОШКИ АСПЕКТИ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ СА ТЕШКИМ АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Маја ШУРБАТОВИЋ¹, Крста ЈОВАНОВИЋ¹, Соња РАДАКОВИЋ², Никола ФИЛИПОВИЋ¹

¹Клиника за анестезиологију и интензивну терапију, Војномедицинска академија, Београд;

²Завод за превентивну медицину, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Акутни панкреатитис је запаљењски процес који се код 20% болесника јавља у тешком облику, а од њих 15-25% умире. Инциденција плућних компликација удружених с акутним панкреатитисом (*Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury – APALI*) је 15-55%, а њихова тежина варира од благе хипоксемије без клиничких или радиолошких поремећаја до тешког акутног респираторног дистрес синдрома (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Акутно оштећење плућа (*Acute Lung Injury – ALI*) и *ARDS* су најзначајније манифестације екстраабдоменске дисфункције у тешком акутном панкреатитису и узрокују 60% свих смртних случајева у првој недељи од почетка болести. Описани су различити аспекти патофизиолошког процеса оштећења плућа које је удружено са тешким акутним панкреатитисом. Разматрана је улога ензима, адхезивних молекула, неутрофила, фибронектина и различитих медијатора запаљења у развоју оштећења плућа, које је честа компликација акутног панкреатитиса, а чији механизам настанка још није разјашњен. Специфична терапија не постоји, па је стопа смртности велика. Због тога је потребно спровођење даљих истраживања из ове области.

Кључне речи: акутно оштећење плућа, акутни панкреатитис, патофизиологија

УВОД

Акутни панкреатитис је запаљењски процес који се најчешће јавља у претходно здравом органу, а дијагностикује се на основу акутног бола у абдомену који је праћен повећањем концентрације амилаза и липаза у серуму. Миграција жучних каменаца кроз жучне путеве и злоупотреба алкохола су најчешћи етиолошки фактори. Тешко оштећење панкреаса развија се код 20% болесника с акутним панкреатитисом, а од њих 15-25% умире.

Инциденција плућних компликација удружених с акутним панкреатитисом (*Acute Pancreatitis-Associated Lung Injury – APALI*) је 15-55%, а њихова тежина варира од благе хипоксемије без клиничких или радиолошких поремећаја до тешког акутног респираторног дистрес синдрома (*Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Акутно оштећење плућа (*Acute Lung Injury – ALI*) и *ARDS* су најзначајније манифестације екстраабдоменске дисфункције у тешком акутном панкреатитису и доводе до смрти 60% болесника у првој недељи од настанка болести [1]. Код 10% болесника се развија алвеоларни едем видљив на радиограму грудног коша. Прогресивна хипоксемија се развија код једне трећине болесника у року од неколико сати до два-три дана [2].

КЛИНИЧКИ ЗНАЦИ И ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ТЕЖИНЕ ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Едем плућа настаје као последица повећања микроваскуларног пермеабилитета. Различите студије

су показале да стопа морталитета значајно позитивно корелира са присуством плућних инфилтратата и плеурних излива. Логистичка регресиона анализа је показала да су радиолошки видљиве промене повезане са 15 пута већим морталитетом [3].

Плеурни изливи се често јављају у акутном панкреатитису. Код већине болесника настаје левострани излив, мада се може јавити и билатерални. Концентрација амилазе у плеурној течности може се повећати и до 30 пута у односу на вредност у серуму и најчешће остаје повећана чак и кад се концентрација у серуму врати на нормалне вредности. Велики плеурни изливи могу бити удружени са накупљањем течности у субдијафрагми. Иmobilизација дијафрагме изазвана локалним запаљењем делом је одговорна за плућне компликације акутног панкреатитиса.

Смањен парцијални притисак кисеоника у артеријској крви (PaO_2) на пријему дуго се сматрао прогностичким фактором за тежину акутног панкреатитиса. Међутим, различите студије су показале да вредност PaO_2 не одражава тежину оштећења плућа у акутном панкреатитису и да није поуздан предиктор исхода акутног панкреатитиса. Мишљења о предиктивној вредности PaO_2 ипак остају подељена. За разлику од PaO_2 , као бољи предиктор показало се повећање пермеабилности плућне васкуларне мреже за протеине плазме у периоду од 48 часова од пријема у болницу (мерено техником обележеног трансферина). Ово повећање се јавило код болесника који су касније умрли ($p < 0,01$), а индекс је остао у границама нормале код болесника који су преживели. Ове студије су показале да се инфилтрати и едем плућа код већине болесника с акутним панкреатитисом могу приписати повећању плућне васкуларне пермеабилности.

СИНДРОМ СИСТЕМСКЕ ЗАПАЉЕЊСКЕ РЕАКЦИЈЕ И АКТИВНОСТ ЕНЗИМА КОД ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

У раној фази тешког акутног панкреатитиса настаје изражен синдром системске запаљењске реакције. Код једне трећине болесника до смрти долази у раној фази болести, а код 50% болесника акутни панкреатитис је повезан са тешким оштећењем плућа [4]. Ако се у оштећеном ткиву панкреаса формира апсцес, онда настаје перипанкреасна некроза везивног ткива, активирају се ензими дигестивних органа и јављају се бактерије. Локална и системска инфекција доприноси погоршању или перзистенцији већ постојећег *APAL*.

У патофизиологији *APAL* важну улогу има повећано стварање цитокина, нарочито интерлеукина 8 (*IL-8*) и ензима панкреаса (амилаза, липаза, трипсин). Такође, код болесника с акутним панкреатитисом и клинички израженим оштећењем плућа настају веће концентрације тромбосана и простаглицлина него код болесника с акутним панкреатитисом али без оштећења плућа.

Посебно је испитиван однос између фосфолипазе A_2 и *APAL*. Постоје два облика овог ензима: тип *I* потиче из панкреаса, док је тип *II* медијатор акутнофазног одговора. У панкреасу фосфолипаза A_2 индукује некрозу ћелија конвертујући лецитин ћелијских мембрана у токсично једињење – лизолецитин. Овај ензим може имати улогу у *APAL* тако што штетно делује на сурфактант плућа који садржи фосфолипиде (дипалмитолхолин) који су супстрати за дејство фосфолипазе A_2 . Повећана концентрација фосфолипазе A_2 је добар предиктор развоја *APAL*. Иако су нивои и панкреасног и непанкреасног изоензима повећани у серуму током акутног панкреатитиса, изгледа да је једино непанкреасни изоензим одговоран за компликације у самом панкреасу и у удаљеним органима. Оштећењу плућа током ове тешке болести доприноси и ослобађање азот-оксида из алвеоларних макрофага. Такође, утврђен је узајамни однос оштећења плућа и концентрације С-реактивног протеина у серуму код болесника с акутним панкреатитисом.

Оштећење алвеоларно-капиларне мембране може бити резултат плућне апсорпције протеолитичких ензима и вазоактивних супстанци које ослобађа оштећени панкреас преко вена и лимфатичких судова који дренирају панкреас и перипанкреасно ткиво.

Иницијална фаза оштећења панкреаса може бити изазвана активацијом трипсиногена у активни трипсин унутар ацинусних ћелија, што, међутим, активира друге ензиме панкреаса, укључујући еластазу и фосфолипазу A_2 , као и систем комплемента и кинине. Синтеза и ослобађање проинфламационих цитокина и хемокина доводе до локалног оштећења и системске дисперзије запаљења. Медијатори запаљења произведени у жлезди повећавају оштећење панкреаса и могу се проширити на удаљене органе, претварајући локално запаљење у системско обољење. Ензими панкреаса могу оштетити плућа директно и индиректно. Ове протеазе могу директно компромитовати интегритет ендотелне баријере плућа и ткивну структуру и условити локални и системски запаљењ-

ски одговор активирањем комплемента и леукоцита. Активирани леукоцити не само што производе и ослобађају медијаторе запаљења, при том директно оштећујући ткиво, већ и преобраћају неактивне облике протеазе у активне, што погоршава оштећење плућа. Експерименталне студије су показале да стимулисани неутрофили преобраћају трипсиноген у трипсин и да је тежина *APAL* у међусобном односу са нивоом циркулишућег трипсиногена и његовом активацијом у трипсин.

Истраживање Џафрија (*Jaffray*) и сарадника [5] је показало да системско убризгавање панкреасне еластазе мишевима доводи до оштећења плућа преко активације нуклеарног фактора κB и експресије гена за *TNF- α* (*tumor necrosis factor*) са последичном инфилтрацијом неутрофила у плућа и повећањем плућног васкуларног пермеабилитета. Интравенска инфузија трипсина овцама такође је повећала трансваскуларни клиренс протеина у плућима; тај ефекат је био превениран давањем антипротеазе аprotинина.

ЦИТОКИНИ, ИНТЕРЦЕЛУЛНИ АДХЕЗИВНИ МОЛЕКУЛ 1 (*ICAM-1*) И ФАКТОР АКТИВАЦИЈЕ ТРОМБОЦИТА (*PAF*) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Асцит прикупљен од пацова са панкреатитисом и убризган здравим животињама доводи до директног оштећења плућа које је повезано са повећаном експресијом гена за *TNF- α* , *IL-1 β* и *IL-6* у плућима [6].

У току *APAL* долази до акумулације неутрофила у интерстицијуму и алвеоларним просторима. Активација ових неутрофила може довести до акутног оштећења плућа. Секвестрација леукоцита у запаљено ткиво је процес који почиње активацијом леукоцита, затим следе „котрљање” инфламационих ћелија и адхезија циркулишућих активираних инфламационих ћелија за површину ендотела преко адхезивних молекула, као што је интерцелулни адхезивни молекул 1 (*ICAM-1*). У физиолошким условима *ICAM-1* нема или је заступљен у веома малим количинама. Међутим, током запаљења његова експресија се значајно повећава, што доводи до интеракције *ICAM-1* са *CD11a/CD18* и *CD11b/CD18*, који се налазе на лимфоцитима и неутрофилима. Након адхезије долази до трансмиграције леукоцита у запаљено ткиво. Лечење тешког акутног панкреатитиса моноклонским антителима усмереним директно против *ICAM-1* смањило је оштећење панкреаса и плућа [7]. *ICAM-1* је важна одредница оштећења плућа посредованог неутрофилима током акутног панкреатитиса. Активација матрикс-металопротеиназе 9 у плућима пацова током акутног панкреатитиса поспешује трансмиграцију неутрофила и повећава алвеоларно-капиларни пермеабилитет [8]. *IL-8* и фактор активације тромбоцита (*Platelet-Activating Factor* – *PAF*) такође поспешују активацију инфламационих ћелија, стварање хемокина и цитокина и мењају микроваскуларну пермеабилност у плућима током акутног панкреатитиса. Примена хуманог рекомбинантног ензима – *PAF* ацетилхидролазе, која катализује

хидролизу *PAF* и тако прекида његово дејство, била је успешна у парцијалној превенцији развоја експерименталног *APALI* код експерименталних животиња, чак и када је ензим примењен после настанка оштећења панкреаса [9].

НЕУТРОФИЛИ У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Сматра се да активирани неутрофили оштећују ендотел плућа ослобађањем кисеоникових радикала, протеаза и проинфламационих цитокина. Стандардне методе бројања ћелија не праве разлику између леукоцитозе, секвестрације неутрофила и активације.

Хартвиг (*Hartwig*) и сарадници [10] су искористили преузимање радио-обележеног аналога глукозе – флуородеоксиглукозе (^{18}FDG), као индикатора постмиграционе активности неутрофила, како би утврдили и квантификовали однос између *APALI* и активације неутрофила у панкреатитису код експерименталних животиња. Информације о секвестрацији и емиграцији неутрофила не дају информацију о запаљењској активности ових ћелија. Разликовање ове две појаве је битно зато што емиграција и секвестрација ћелија нису нужно повезане са повећаном метаболичком активношћу. Неутрофили се у производњи енергије много ослањају на анаеробну гликолизу и потроше 20-30 пута више глукозе када су активни него када мирују. Флуородеоксиглукоза (^{18}FDG) се користила у мерењу метаболичке активности неутрофила сцинтиграфијом. Циркулишући неутрофили се задржавају у микроваскуларној мрежи после излагања инфламационом стимулусу. Док се у ткивима које снабдева системска циркулација секвестрација неутрофила одвија у посткапиларним венулама, у плућној циркулацији она се скоро потпуно одвија у капиларима. Да би прошли кроз плућне капиларе (чији је пречник, у просеку, $5,5\ \mu\text{m}$), неутрофили (просечног дијаметра од $8\ \mu\text{m}$) морају да се деформишу, како би одговорили хемодинамским силама крвотока. Када су стимулирани запаљењем, неутрофили губе способност да деформишу свој цитоскелет, што доводи до њихове ретенције у плућима када је перфузиони притисак низак. Истраживање је показало да је преузимање ^{18}FDG од стране неутрофила и у плућима и у панкреасу било повећано, како код благог, тако и код тешког панкреатитиса код експерименталних животиња.

Када је извршена корекција за интраваскуларну радиоактивност, преузимање ^{18}FDG у панкреасу је и даље било повећано код оба облика болести, али је преузимање ^{18}FDG у плућима било значајно повећано само код тешког облика панкреатитиса. Аутори су закључили да код овог облика *APALI* постоји повећање неутрофила у плућима које је неспецифично и без штетног ефекта, а може се делом приписати леукоцитози и интраваскуларној секвестрацији. Међутим, преузимање ^{18}FDG је показало да се интерстицијална и интраалвеоларна миграција и активација неутрофила јављају код тешког, али не и код благог

панкреатитиса, што је у складу с међусобним клиничким односом између *ARDS* и тежине панкреатитиса.

СУПСТАНЦА *P* И *CD40* У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Неуропептид супстанца *P*, која се ослобађа из нервних завршетака и везује за неурокинин-1 рецепторе, може бити медијатор повећане васкуларне пермеабилности током акутног запаљења. Код експерименталних животиња с акутним панкреатитисом јављају се и супстанца *P* и неурокинин-1 рецептор у панкреасу. Ако нема неурокинин-1 рецептора, поремећај микроваскуларне пермеабилности је много мањи [11]. Супстанца *P* делује на ендотелне ћелије преко неурокинин-1 рецептора, повећава васкуларну пермеабилност плућа и поспешује стварање едема у околним ткивима. Показало се да је концентрација супстанце *P* била двоструко већа у течности код едема плућа изазваног с *ARDS*, него код едема у контролној групи болесника са конгестивном инсуфицијенцијом рада срца.

Протеински рецептор *CD40* налази се на површини *B* лимфоцита, моноцита, дендритичних ћелија и билијарних епителних ћелија. Лиганд *CD40* се везује за рецептор и посредује у стварању многих имунорегулационих сигнала и има кључну улогу у оркестрацији и хуморалне и целуларне имунске реакције. Рецептор *CD40* припада *TNF* рецепторима [12]. Код експерименталних мишева с акутним панкреатитисом који нису имали лиганд *CD40* оштећење панкреаса и плућа је било знатно мање [13]. Експресија и *CD40* и лиганда *CD40* била је изражена на површини ацинусних ћелија, што сугерише да би терапија која би се применила да спречи њихово везивање могла имати клиничку вредност у смањењу тежине акутног панкреатитиса и *APALI*.

ОКСИДАЦИОНИ СТРЕС КОД ОШТЕЋЕЊА ПЛУЋА УДРУЖЕНОГ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Инциденција *APALI* би се смањила ако би се смањило супцелуларно оштећење изазвано оксидационим стресом, односно кисеониковим радикалима. Реактивне врсте кисеоника (*Reactive Oxygen Species* – *ROS*) имају цитотоксични капацитет, оштећују функцију интрацелуларних протеина липидном пероксидацијом, односно денатурацијом протеина, што може изазвати акутни панкреатитис. Азот-оксид (*NO*), гас са својствима слободног радикала, одскора се сматра биолошком супстанцом регулације. Његова улога, међутим, још није јасна јер може да делује и прооксидантно и антиоксидантно, у зависности од количине која се створи. Најновије истраживање Санчес-Берналове (*Sanchez-Bernal*) и сарадника [14] показало је да су код акутног панкреатитиса супцелуларне структуре митохондрија, лизозоми, митохондрије најосетљивије на оксидационо оштећење. Ендогени *NO* штити од оваквих оштећења.

МАКРОФАГНИ ИНФЛАМАЦИОНИ ПЕПТИД 2 (MIP-2) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Многи истраживачи су проучавали преношење запаљења из панкреаса у плућа и медијаторе одговорне за његову системску пропагацију. Фросар (*Frossard*) и сарадници [15] су истраживали *APAL* код експерименталних животиња. Утврђено је да медијатори које ослобађа панкреас у циркулацију током акутног панкреатитиса индукују у плућима хронолошку експресију, између осталог, макрофагног инфламационог пептида 2 (*MIP-2*). Такође се показало да се у плућима највеће концентрације *MIP-2*, који привлачи инфламационе ћелије, јављају пре цитокина (на пример, *TNF-α*) и *ICAM-1*. Концентрације *MIP-2* у серуму су у међусобном односу са повећаним пермеабилитетом плућне васкулатуре. Занимљиво је да су се у плућима највеће концентрације *MIP-2* јављале 12 часова пре повећане експресије у панкреасу.

ФИБРОНЕКТИН У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Кључни корак у развоју *APAL* је оштећење епителне и ендотелне баријере, што доводи до повећаног пермеабилитета и едема плућа. Повећање пермеабилитета ендотелне баријере настаје раније и више је изражено након индукције панкреатитиса него код абдоменске сепсе. Структурни интегритет ових баријера зависи, између осталог, од адхезивног гликопротеина – фибронектина. Фибронектин садрже и ткиво и плазма. У баријери ваздух–крв, фибронектин је нерастворљив и налази се у интерстицијумском екстрацелуларном матриксу – између ендотела и алвеоларног епитела. У плазми, фибронектин је солубилан и циркулише у концентрацијама од 300 до 400 $\mu\text{g/ml}$ код људи. Током акутног панкреатитиса, панкреасне протеазе се ослобађају у системску циркулацију. Фибронектин садржи флексибилне пептидне сегменте који су веома осетљиви на њихово протеолитичко деловање. У плазми фибронектин делује као опсонин и олакшава преузимање циркулишућих патогена од мононуклеусних фагоцита. Ако у плазми постоји мањак фибронектина, онда клиренс бактерија не функционисаће добро, па се оне нагомилавају у плућном васкуларном кориту и погоршавају оштећење плућа.

У плућима, фибронектин из плазме се инкорпорира у субендотелни екстрацелуларни матрикс и обезбеђује интегритет ендотела. Према једној теорији, оштећење плућа може довести до редукције фибронектина у плазми због његове брзе уградње у оштећено ткиво. Редукција концентрације фибронектина у плазми може довести и до смањења садржаја фибронектина у екстрацелуларном матриксу плућа. Белоуз (*Bellows*) и Брејн (*Brain*) [16] су у експериментима на животињама показали да се током *APAL* ниво фибронектина у плазми значајно смањује (за 25%), што оштећује алвеоло-капиларну мембрану и омогућава нагомилавање бактерија у плућима (због ослабљене опсонизације).

L-СЕЛЕКТИН У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Експресија адхезивних молекула на леукоцитима и ендотелу има важну улогу у развоју *APAL*. Код болесника са *APAL* концентрације солубилног *L*-селектина у плазми биле су 50% ниже него код болесника с акутним панкреатитисом код којих се није развио *ARDS*. Такође, концентрације солубилног *L*-селектина у плазми код болесника с акутним панкреатитисом и *ARDS* су биле ниже (око 50%) него код болесника са траумом или исхемијско-реперфузионим оштећењем и *ARDS*. *L*-селектин се одваја од површине неутрофила када се они активирају и у солубилном облику може инхибирати везивање леукоцита за ендотел. Могуће је да се солубилни *L*-селектин везује за луменску површину активираних ендотелних ћелија у удаљеним ткивима (органима) после настанка панкреатитиса и да је овај процес одговоран за даљи развој синдрома мултипле органске дисфункције (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome – MODS*) [17].

УЛОГА ЈЕТРЕ У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Активни ензими и медијатори запаљења се из оштећеног панкреаса дренирају кроз ретроперитонеумске лимфатике у тораксни дуктус. Код болесника с *APAL* ниво ензима и медијатора у лимфи је сличан као у плазми. Ензими панкреаса и медијатори могу бити излучени из оштећеног панкреаса у плазму преко јетре, где индукују хиперактивацију хепатичних Купферових ћелија, односно ендотелних ћелија током развоја тешког акутног панкреатитиса. Сматра се да је јетра почетни и кључни орган за развој *APAL* и *MODS*. Експериментално је доказано да портокавални шант превенира активацију алвеоларних макрофага у акутном панкреатитису. Количина цитокина излучена из јетре чини око 50% укупне количине цитокина, што показује да је активација хепатичних леукоцита главна компонента у системској продукцији цитокина [17].

Микроциркулацију у плућима код експерименталног акутног панкреатитиса проучавали су Карау (*Kahrau*) и његови сарадници [18]. Брзина капиларног протока крви у плућима била је значано смањена код тешког некротизирајућег панкреатитиса, него код благог едематозног панкреатитиса.

ФАКТОР КОМПЛЕМЕНТА C5a И ЦИКЛООКСИГЕНАЗА 2 (COX-2) У ОШТЕЋЕЊУ ПЛУЋА УДРУЖЕНОМ С АКУТНИМ ПАНКРЕАТИТИСОМ

Фактор комплемента *C5a* је снажан анафилатоксин и хемоатрактант и сматра се проинфламационим медијатором. Делује преко рецептора *C5aR*. Ефекти *C5a* и *C5aR* су проучавани код експерименталних

животиња с *APALI* [19]. Истраживачи су дошли до изненађујућих резултата. Делеција и *C5aR* и *C5a* довела је до погоршања и панкреатитиса и *APALI*. Ови налази показују да, поред познатих проинфламационих ефеката, *C5a*, делујући преко *C5aR*, такође може бити антизапаљењски медијатор и да су у панкреатитису ова антизапаљењска својства најзаступљенија. Рано стварање *C5a* би могло ограничити нагомилавање ћелија и последице индуковане хемокинима и другим секундарним медијаторима. У првој, раној фази долази до почетног нагомилавања моноцита и неутрофила зависног од *C5a*. После прве фазе појављују се хемокини. Дакле, у кинетици развоја акутног запаљења *C5a* је најранији медијатор, док у каснијој фази инфлукс ћелија контролишу хемокини и други медијатори. Одсуство *C5a* и *C5aR* у акутном панкреатитису омогућава тзв. секундарним медијаторима (хемокини и метаболити арахидонске киселине) да привлаче и накупљају ћелије које претходно нису биле делимично десензитизоване помоћу *C5a* и такве ћелије индукују много јачи проинфламациони одговор [20].

Циклооксигеназа 2 (*COX-2*) је распрострањен ензим који има важну улогу у запаљењу. Експериментална истраживања акутног панкреатитиса и *APALI* су показала да је оштећење и панкреаса и плућа било мање када је ензим био инхибиран [21].

ЗАКЉУЧАК

APALI је честа компликација акутног панкреатитиса. Сложени патофизиолошки механизми који до ње доводе нису до краја разјашњени. Бројне студије су показале да су ту обухваћени различити молекули, ћелије и системи. Због тога су потребна даља истраживања која би јасно одредила терапијске методе. Стопа смртности је и даље велика, а лечење се своди на мере подршке поремећеној функцији плућа (различити облици механичке вентилације) и других органа, јер је тешки акутни панкреатитис врло често праћен синдромом мултипле органске дисфункције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mizuguchi T, Mukaiya M, Imaizumi H, et al. Successful management of severe acute pancreatitis with multiple organ failure. *Pancreas* 2004; 28(2):211-3.
2. Pastor CM, Matthay MA, Frossard JL. Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights. *Chest* 2003; 124(6):2341-51.
3. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R. Serum creatinine and chest radiographs in the early assessment of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1999; 177:7-14.
4. Steer M. Relationship between pancreatitis and lung diseases. *Respir Physiol* 2001; 128:13-6.
5. Jaffray C, Yang J, Carter B. Pancreatic elastase activates pulmonary nuclear factor κ B and inhibitory κ B, mimicking pancreatitis-associated adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 2000; 128:225-31.
6. Denham W, Yang J, Norman J. Evidence for an unknown component of pancreatic ascites that induces adult respiratory distress syndrome through an interleukin-1 and tumor necrosis factor-dependent mechanism. *Surgery* 1997; 122:295-301.
7. Werner J, Zigraggen K, Fernandez-Del Castillo C. Specific therapy for local and systemic complications of acute pancreatitis with monoclonal antibodies against ICAM-1. *Ann Surg* 1999; 226:834-42.
8. Keck T, Balcom JH, Fernandez-Del Castillo C. Matrix metalloproteinase-9 promotes neutrophil migration and alveolar capillary leakage in pancreatitis-associated lung injury in the rat. *Gastroenterology* 2002; 122:188-201.
9. Hofbaner B, Saluja AK, Bahtia M. Effect of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase on two models of experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115:1238-47.
10. Hartwig W, Carter E, Jimenez RE, et al. Neutrophil metabolic activity but not neutrophil sequestration reflects the development of pancreatitis-associated lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2075-82.
11. Maa J, Grady E, Yoshimi S. Substance P is a determinant of lethality in diet-induced hemorrhagic pancreatitis in mice. *Surgery* 2000; 128:232-9.
12. Napolitano L. Pulmonary consequences of acute pancreatitis: Critical role of the neutrophil. *Crit Care Med* 2002; 30(9):2158-9.
13. Frossard JL, Kwak B, Chanson M. CD40 ligand-deficient mice are protected against cerulein-induced acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *Gastroenterology* 2001; 121:184-94.
14. Sanchez-Bernal C, Garsia-Morales OH, Dominguez C, et al. Nitric oxide protects against pancreatic subcellular damage in acute pancreatitis. *Pancreas* 2004; 28(1):e9-e15.
15. Frossard JL, Hadengue A, Spahr L, Morel P, Pastor CM. Natural history of long-term lung injury in mouse experimental pancreatitis. *Crit Care Med* 2002; 30(7):1541-6.
16. Bellows CF, Brain JD. Role of fibronectin in pancreatitis-associated lung injury. *Dig Dis Sci* 2003; 48(8):1445-52.
17. Zhao X, Andersson R, Wang X, Dib M, Wang X. Acute pancreatitis-associated lung injury: pathophysiological mechanisms and potential future therapies. *Scand J Gastroenterol* 2002; 12:1351-8.
18. Kahrau S, Schneider P, Loddenkemper C, Buhr HJ, Foitzik T. Pulmonary microcirculation in mild and severe experimental pancreatitis. *Eur Surg Res* 2003; 35:402-7.
19. Bhatia M, Saluja AK, Singh VP, et al. Complement factor C5a exerts an anti-inflammatory effect in acute pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280:G974-G8.
20. Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2002; 1:343-51.
21. Song AM, Bhagat L, Singh VP, Van Acker GGD, Steer ML, Saluja AK. Inhibition of cyclooxygenase-2 ameliorates the severity of pancreatitis and associated lung injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283:G1166-G74.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEVERE ACUTE PANCREATITIS-ASSOCIATED LUNG INJURY

Maja ŠURBATOVIĆ¹, Krsta JOVANOVIĆ¹, Sonja RADA KOVIĆ², Nikola FILIPOVIĆ¹

¹Clinic of Anesthesiology and Intensive Therapy, Military Medical Academy, Belgrade;

²Institute of Preventive Medicine, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammatory process which occurs in severe form in 20% of all patients, out of whom 15%-25% will die. The incidence of severe acute pancreatitis-associated lung injury (APALI) varies from 15% to 55% and its severity varies from mild hypoxemia to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Acute lung injury (ALI) and ARDS are the most significant manifestations of extra abdominal dysfunctions in severe acute pancreatitis with mortality rate as high as 60% in the first week of the onset of illness. Different pathophysiological mechanisms of severe acute pancreatitis-associated lung injury have been described. The role of enzymes, adhesion molecules, neutrophils, fibronectin and various inflammatory mediators has been emphasized. Mechanism of the acute

lung injury associated with the acute pancreatitis is very complex and has not been clear yet. There is no specific therapeutic procedure and mortality rate is very high. Therefore, further studies are necessary to address this acute and growing problem in intensive medicine.

Key words: acute lung injury, acute pancreatitis, pathophysiology

Maja ŠURBATOVIĆ

Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju

Vojnomedicinska akademija

Crnotravska 17, 11000 Beograd

Tel: 011 661 003

ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ ИНХИБИТОРА АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТУЈУЋЕГ ЕНЗИМА У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА

Марина САВИН, Владимир ПЕТРОНИЋ

Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ангиотензин II игра кључну улогу у патолошким процесима хроничне нефропатије алокалема (CAN), која доводи до прогресије хроничне дисфункције алокалема бубрега. Системска и гломерулска хипертензија и протеинурија се код CAN одвијају у условима хипертрофије јукстагломерулског апарата у бубрегу и појачане активности система ренин-ангиотензин-алдостерон (RAS) и представљају факторе брзе прогресије хроничне инсуфицијенције алокалема бубрега. Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (ACEi) су ефикасна и сигурна антихипертензивна средства с ренопротективним дејством код болесника са CAN. Погодан одговор на ACEi огледа се у смањењу протеинурије, споријем порасту креатининемije, регулацији системске хипертензије и дужем преживљавању болесника и калема бубрега. Наша пилот-студија указује на значај примене ACEi у CAN код болесника с алокалемом бубрега од даваоца старијег од 55 година.

Кључне речи: хронична нефропатија алокалема (CAN), хронична дисфункција алокалема бубрега (CRAD), ACEi, старији донор

УВОД

Хипертензија је независан фактор отказивања трансплантираног бубрега. Опелц (Opelz) и сарадници [1] су у анализи око 30.000 болесника показали да је повишен систолни притисак честа појава код хроничне дисфункције алокалема бубрега (*Chronic Renal Allograft Dysfunction* – CRAD). Важан податак је и трајање хипертензије до трансплантације бубрега, будући да одржавање хипертензије после трансплантације код болесника може да доведе до развијања хроничне инсуфицијенције алокалема бубрега [2]. Ангиотензин II игра кључну улогу у патолошким процесима у хипертензији који доводе до деструкције гломерула и тубула бубрега, као и до хроничне инсуфицијенције бубрега (ХИБ).

УЛОГА АНГИОТЕНЗИНА II У ОШТЕЋЕЊУ ТРАНСПЛАНТИРАНОГ БУБРЕГА

Два ензима су кључна у синтези ангиотензина II у бубрезима. То су ренин и ангиотензин. Ренин посредује синтезу ангиотензина I из ангиотензиногена, а ангиотензин-конвертујући ензим (ACE) уклања две аминокиселине из ангиотензина I, те настаје ангиотензин II. Ренин се синтетише у јукстагломерулским ћелијама бубрега, прелази у општу циркулацију, што омогућава синтезу ангиотензина II, који делује на читав систем. Мања количина ренина се задржава и заједно са ACE везаним за луменски део мембране ендотелне ћелије аферентне артериоле бубрега учествује у синтези ангиотензина II, који делује локално, у бубрезима. Осим деловања у хемодинамским процесима у нефрону и бубрегу, ангиотензин II има улогу и у морфолошком, структурном оштећењу бубрега. Он делује преко молекула који преносе сигнале за активацију ћелије (трансдукција) или непосредно стимулишу ћелије на продукцију или активацију медијатора запаљења и фактора раста.

У условима повећане активности система ренин-ангиотензин-алдостерон (RAS) у бубрегу расте и јачина гломерулске филтрације (ГФ) у појединачном нефрону, што је последица пораста гломерулског капиларног притиска и развијања гломерулске хипертензије. Када је ниво ангиотензина II у бубрегу повећан, долази до несразмерно веће констрикције еферентне, него аферентне артериоле гломерула. То значи да појачана активност ACE, главног ензима у продукцији ангиотензина II, такође представља кључни фактор у развијању гломерулске хипертензије. Системска и гломерулска хипертензија доводе до ишчевања ауторегулације аферентне артериоле за константан проток и притисак у гломерулу током циклуса рада срца. Следи циклично ширење гломерула, које је у условима гломерулске хипертензије додатни фактор за хиперфилтрацију. Одржавање гломерулске хипертензије оштећује базалну мембрану гломерула (GBM), изазива дисфункцију ендотелних ћелија гломерула и екстравазацију протеина у Бауманов (Bowman) простор.

Хемодинамско преоптерећење нефрона праћено је хипертрофијом гломерула и тубула. Ангиотензин II доводи до активације гена за фактор транскрипције – једарни фактор κB (NF κB), који је један од кључних молекула у активацији гена раног одговора у циклусу пролиферације ћелије. Тако се непосредно покреће удружена активација мезангијских и ендотелних ћелија гломерула са синтезом бројних проинфламационих молекула (цитокини, хемокини, адхезиони молекули, хемотаксични фактори, вазоактивни молекули – ендотелин, азот-оксид) у гломерулу и тубулима. Поред повећаног ослобађања медијатора запаљења из ћелија нефрона и околних мононуклеусних ћелија (MNC), ангиотензин II их стимулише и на повећано стварање фактора раста који потиче из тромбоцита (PDGF) и трансформишућег фактора раста бета (TGF- β), као и молекула који регулишу факторе коагулације и адхезију тромбоцита (инхибитор активације тромбоцита 1 – PAI-1). Долази до хронич-

ног механичког и оксидационог стреса гломерула са појачаним стварањем и постепеним нагомилавањем мезангијског матрикса у гломерулу. Све ове промене учествују у порасту нивоа протеинурије, која такође покреће процесе запаљења у околном тубулоинтерстицијуму. Инфилтрација макрофага и моноцита је неповољан догађај у прогресији ових процеса. ЈГФ у нефрону се следствено постепено смањује до дефинитивног престанка функције нефрона. Повећава се обим апоптозе и надмашује пролиферација ћелија нефрона. Нефрон коначно пропада у процесима хијалинозе и склерозе гломерула и атрофије тубула, који су окружени фиброзним интерстицијумом.

Процеси хроничног оштећења бубрега не јављају се само код системске хипертензије, већ и код ХИБ која настаје под дејством различитих етиолошких фактора. Услед критичног смањења нефронске масе у оболелим бубрезима развија се гломерулска хипертензија са повећаном локалном концентрацијом ангиотензина II, због појачане активности у RAS у бубрезима. Код реналне хипертензије ангиотензин II доводи до пропадања бубрега знатно брже, него код оштећења бубрега системском хипертензијом и бенигном нефроангиосклерозом. Такве промене одвијају се и у ХИБ због процеса хроничног одбацивања трансплантираног бубрега (CRAD), а убрзане су имунолошким одговором одбацивања на алокалем бубрега.

Код хроничне нефропатије алокалема (CAN) типична промена је алоатеросклероза бубрега са концентричним сужењем свих крвних судова бубрега. Код неких болесника придружена је гломерулопатија алокалема, која подсећа на мембранопролиферациони гломерулонефритис сопствених бубрега. Код тих болесника редовно се јављају хипертензија и протеинурија. Хронична нефропатија алокалема може да се манифестује кроз алоатеросклерозу и тубулоинтерстицијумске промене. Код болесника се јавља хипертензија, а ниво протеинурије је мали, али она може и да изостане. Њена појава, међутим, указује на брзу прогресију оштећења гломерула услед изражене гломерулске хипертензије с исходном фокусном или глобалном склерозом гломерула. Системска хипертензија код болесника са трансплантираним бубрегом редовно изазива исхемију пресађењег бубрега и има улогу у бржем пропадању бубрега с алоатеросклерозом, која настаје у процесима хроничног одбацивања бубрега.

У ранијем периоду трансплантације бубрега у свету и код нас нису примењивани инхибитори ACE (ACEi) због бојазни од смањења ЈГФ. Код стенозе реналне артерије лек је контраиндикован управо из тог разлога. Код 192 болесника код којих је урађена трансплантација у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1988. до 1992. године хипертензија је сузбијана антагонистима калцијума. Хронично одбацивање је било главни узрок губитка бубрега после прве године и поред примене циклоспорина од почетка трансплантације. У групи болесника са CAN протеинурија већа од 2,72 g/дан била је ризик кратког преживљавања бубрега до три године, а ниво креатининемије већи од 200 $\mu\text{mol/l}$ био је код функције бубре-

га до пет година [3, 4]. После тих сазнања закључено је да би примена ACEi била неопходна после трансплантације бубрега, а посебно код болесника са CAN [5]. Слична су и искуства других аутора. Роднат (Roodnat) и сарадници [6] су испитивањем 722 болесника са трансплантираним бубрегом више од годину дана закључили да је протеинурија неповољна не само за преживљавање бубрега, већ и болесника. Висок ниво протеинурије после трансплантације представљао је већи ризик код болесника код којих су пре трансплантације дијагностиковани гломерулонефритис сопствених бубрега, системско обољење или хипертензија.

Пошто се увидео значај ангиотензина II у развоју хипертензије и протеинурије, односно у оштећењу трансплантираног бубрега, последње деценије почела је широка примена ACEi. Ови инхибитори су се показали као сигурни лекови у дуготрајном лечењу и ефикасни у регулацији хипертензије после трансплантације бубрега [7]. Испитивања CAN која је изазвана у експерименталним условима потврђују неповољно дејство повећане концентрације ангиотензина II, односно молекула RAS у убрзавању настанка алоатеросклерозе бубрега. Због тога је значајан покушај успоравања ХИБ после трансплантације бубрега не само имunosупресивним средствима, већ и поступцима који сузбијају дејства ангиотензина II применом ACEi или блокара рецептора AT1 за ангиотензин II (ARB).

РЕНОПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО ACEi У ХРОНИЧНОЈ НЕФРОПАТИЈИ АЛОКАЛЕМА БУБРЕГА

Ренопротективно дејство ACEi везује се за смањење системске и гломерулске хипертензије и за противпротеинурично дејство, као и за сузбијање фиброзе бубрега. И поред тога што ЈГФ може да се смањи на почетку лечења, постиже се дугорочно успоравање прогресије ХИБ. Почетно смањење функције бубрега било је реверзибилно код примене ACEi лизиноприла код дијабетесне нефропатије [8]. Првог месеца ЈГФ се смањивала за 1-9%, а затим је дугорочно била стабилна током пет година лечења. Средњи артеријски притисак био је 99-105 mm Hg. После престанка примене ACEi ЈГФ се вратила на вредности као из првог месеца лечења. Испитивање обима дугорочног смањивања ЈГФ и преживљавања бубрега код 274 болесника са протеинуријом код којих је дијагностикована хронична нефропатија, али не и дијабетес (клиренс креатинина: 20-70 ml/min/1,73m², протеинурија: >1 g/дан), после, просечно, 21 месеца примене рамиприла (студија REIN) указало је на ренопротективно дејство ACEi. Потврђено је да је висина нивоа протеинурије независан показатељ дугорочног преживљавања бубрега код ХИБ, односно времена прогресије болести до потребе за дијализом. Протеинурија није била фактор везан за основну болест бубрега или снижавање крвног притиска. Већа базална протеинурија и мали клиренс креатинина на почетку примене ACEi били су у корелацији са брзим напредовањем болести бубрега [9, 10].

Одређивање акутних и хроничних дејстава *ACEi* на функцију бубрега треба да укаже на параметре процене ренопротективног дејства *ACEi*. Ренопротективно дејство *ACEi* зависи од природе морфолошких промена у хроничном одбацавању бубрега и степена учешћа гломерулских или тубулоинтерстицијумских лезија. Поред вазодилатације еферентне артериоле, која снижава гломерулски капиларни притисак, ренална и, посебно, гломерулска хемодинамика је различита после акутне, него после хроничне инхибиције *ACE* у гломерулопатијама са ХИБ. Та разлика између акутног и хроничног дејства *ACEi* не јавља се код тубулоинтерстицијумских нефропатија са ХИБ. Акутним дејством *ACEi* перфузија бубрега, гломерулски притисак и филтрација опадају због пратећег повећаног отпора аферентне артериоле у гломерулопатијама. Дуготрајна инхибиција *ACE* повезана је једино са знатним смањењем перфузије бубрега при благом повећању фракције филтрације или смањењу отпора у аферентној артериоли [11].

Експериментални модели хроничног одбацавања бубрега показују да *ACEi* могу да буду корисни у сузбијању прогресије *CAN*. Примена 60 *mg* еналаприла на дан током 20 недеља код експерименталних пацова ублажавала је алоатеросклерозу, гломерулосклерозу и атрофију тубула, као и обим инфилтратата *MNC* интерстицијума у хроничном одбацавању бубрега (сој *Fisher 344* → сој *Lewis*). Хипертензија и ниво протеинурије били су значајно умањени. Код животиња код којих се примењивао *ACEi* од почетка трансплантације развијао се блажи облик *CAN*. Експресије информационе рибонуклеинске киселине (иРНК) у бубрегу, посебно за интерлеукин 1 (*IL-1*) и *PDGF*, односно за факторе раста *TGF-β*, фактор раста сличан инсулину (*IGF*) и за протеин хемокин који привлачи моноците 1 (*MCP-1*), биле су значајно мање [12]. Код болесника са *CAN* уочене су хипертрофија јукстагломерулског апарата [13] и повећана активност ренина у плазми (*PRA*) [14]. Повећана активност *RAS* укључена је у смањено дугорочно преживљавање трансплантираног бубрега [15]. Залцман (*Zaltzman*) и сарадници [16] су уочили значајно успорену прогресију *CRAD* после 12 месеци примене *ACEi*.

ACEi делује заштитно на бубреге сузбијањем хипертензије и протеинурије. Та два ефекта се допуњују, мада нису нужно повезана. *ACEi* у већој дози сузбија хипертензију и протеинурију, а у мањим дозама још може да делује на ниво протеинурије, како је показано и код болесника са трансплантираним бубрегом и хроничним одбацавањем бубрега [17]. Луфт (*Lufft*) и сарадници [17] су уочили да је примена *ACEi* фозиноприла 10-15 *mg*/дан код 28 болесника са трансплантираним бубрегом и перзистентном протеинуријом већом од 1,25 *g*/дан доводила до њеног значајног смањења после три и осам месеци, иако није утицала на системски крвни притисак. Противпротеинурично дејство *ACEi* било је у обрнутој корелацији са креатининемијом, обимом бенигне нефроангиосклерозе, фиброзе у интерстицијуму и атрофије тубула на почетку лечења. Противпротеинурични ефекат у потпуности се остварује, у просеку, после четири недеље примене *ACEi*, а повећавањем дозе *ACEi* дејство је ефикасније. Доза еналаприлата од

10 *mg* изазива значајне хемодинамске промене у бубрезима, повећава *PRA*, снижава концентрацију ангиотензина II и повећава проток крви кроз бубреге. Изразито се смањују фракција филтрације у гломерулима (до 30%) и ниво протеинурије (15-25%). Смањење протеинурије после примене једне дозе *ACEi* последица је опадања гломерулског капиларног притиска, али оно се не уочава код свих болесника. Ремуци (*Remuzzi*) и сарадници [18] су утврдили да *ACEi* повећавају садржај хепаран-сулфата и поправљају структуру анјонских места у *GBM*, те је селективна филтрација молекула мањих од албумина успешнија. Зато се *ACEi* примењује и код нормотензивних болесника с протеинуријом у *CAN*.

Инхибицијом *ACE* временом се оснажују аксесорни ензимски путеви синтезе ангиотензина II. Препорука је да се сузбијање активности и дејства *RAS* најбоље постижу применом комбинације *ACEi* и *ARB*. Погодна је примена *ACEi* са елиминацијом преко јетре и бубрега (на пример, фозиноприл) код болесника са ХИБ, пошто се избегава опасност од акумулације лека. Дејства *ACEi* код болесника с алокалемом бубрега морају се пажљиво пратити. Дилатација еферентне артериоле са *ACEi* може да се неповољно надовеже на дејства инхибитора калцинеурина (циклоспорин, такролимус) због вазоконстрикције аферентне артериоле и да доведе до знатног смањења ЈГФ. Код пораста креатининемије за 15-20% треба престати са применом *ACEi* због антихипертензивног дејства, а покушати са применом мањих доза ових лекова ради одржавања њиховог противпротеинуричног дејства. Код тих болесника трандиноприл је погоднији будући да смањује фракцију филтрације и ефективни проток плазме, а не мења знатно ЈГФ. Трандиноприл не утиче значајно ни на смањење разградње брадикинина, што је пропратно дејство примене класичних *ACEi* (еналаприл), те изостаје преобимна вазодилатација еферентне артериоле [19].

ЗАКЉУЧАК

Препорука је да се код болесника са ХИБ код којих је клиренс креатинина мањи од 60 *ml/min*, серумски креатинин $\geq 1,4$ *mg/dl* код мушкараца и $\geq 1,2$ *mg/dl* код жена, а артеријски притисак (*ТА*) $\geq 130/80$ *mm Hg*, као и код болесника са микроалбуминуријом и *ТА* $\geq 130/80$ *mm Hg* започне дуготрајно лечење применом *ACEi*. Код протеинурије $\geq 0,375$ *g*/дан, независно од висине крвног притиска, треба применити највећу дозу *ACEi* коју болесник може да поднесе.

Исто важи и за болеснике са хроничном инсуфицијенцијом трансплантираног бубрега због *CAN*. *ACEi* би требало превентивно примењивати од почетка трансплантације бубрега код свих болесника код којих постоји неки фактор ризика за настанак хроничног одбацавања бубрега. Рана примена *ACEi* (од почетка успостављања функције бубрега) посебно је индикована код болесника који су бубрег примили од старијег даваоца и код болесника код којих се јавила одложена функција алокалема бубрега због исхемијске акутне инсуфицијенције бубрега у постоперационом периоду.

У току је наше испитивање о заштитној улози ACEi код болесника који су добили бубрег од старијег даваоца, а прелиминарни резултати су охрабрујући. Учили смо да примена ACEi од почетка трансплантације поправља преживљавање алокалема бубрега у хроничном одбацавању, посебно код даваоца старијег од 55 година (налази још нису објављени). Досад није публиковано такво испитивање спроведено у светским центрима за трансплантацију, а питање адитивног дејства ACEi на имunosупресив микофенолат-мофетил у CAN у сузбијању алоатеросклерозе и прогресије ХИБ још чека одговор.

ЛИТЕРАТУРА

- Opelz G, Wujciak T, Rotz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative transplant study. *Kidney Int* 1998; 53:217-29.
- Guidi E, Cozzi MG, Minetti E, Bianchi G. Donor and recipient family histories of hypertension influence renal impairment and blood pressure during acute rejection. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2102-13.
- Savin M. Korelacija između imunohistohemijske analize i biohemijskih parametara funkcije transplantiranog bubrega [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet; 1997.
- Savin M, Petronić V, Djukanović Q, Stojković D, Sindjić M. Allograft instability with the frequent acute rejections and early chronic transplant glomerulopathy related to the suboptimal doses of cyclosporin A. *Transplant Proc* 1997; 29:2977-9.
- Savin M. ACEi u hroničnoj nefropatiji alokalema. U: *Ciklosporin i hronično odbacivanje bubrega*. Andrejević K, urednik. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2000. p. 117-21.
- Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. *Transplantation* 2001; 72(3):438-44.
- Stigant CE, Cohen J, Viverra M, Zaltzman JS. ACE inhibitors and angiotensin II antagonists in renal transplantation: an analysis of safety and efficacy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(1):58-63.
- Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160(5):685-93.
- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The „Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia” (GISEN). *Kidney Int Suppl* 1997; 63:S54-7.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354:359-64.
- Guidi E, Minetti EE, Cozzi MG. Acute and long-term effects of ACE inhibition on renal haemodynamics in glomerular and interstitial nephropathies. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002; 3(1):40-5.
- Szabo A, Lutz J, Schleimer K, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on growth factor mRNA in chronic renal allograft rejection in the rat. *Kidney Int* 2000; 57(3):982-91.
- Myers BD, Newton L. Cyclosporine-induced chronic nephropathy: an obliterative microvascular renal injury. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:S45-51.
- Bresticker M, Nelson J, Huang C, Wolf J, Anderson B. Plasma renin activity in renal transplant patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1991; 4:623-31.
- Hariharan S, Peddi VR, Savin VJ, et al. Recurrent and de novo renal diseases after renal transplantation: a report from the renal allograft disease registry. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:928-34.
- Zaltzman JS, Nash M, Chiu R, Prasad GV. Renin-angiotensin system blockade in biopsy-proven allograft nephropathy. *Transplant Proc* 2003; 35(7):2415-7.
- Lufft V, Kliem V, Hamkens A, et al. Antiproteinuric efficacy of fosinopril after renal transplantation is determined by the extent of vascular and tubulointerstitial damage. *Clin Transplant* 1998; 12(5):409-15.
- Remuzzi A, Perticucci E, Ruggenenti P, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991; 39: 1267-75.
- Hemmelder MH, De Zeeuw D, De Jong PE. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 33(1):98-102.

THE SIGNIFICANCE OF ACEi THERAPY IN CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY

Marina SAVIN, Vladimir PETRONIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Angiotensin II plays a crucial role in pathologic processes of chronic allograft nephropathy (CAN) leading to chronic and progressive renal allograft dysfunction (CRAD). Systemic and glomerular hypertensions together with proteinuria occur in CAN under conditions of JGA hypertrophy with up-regulated RAS activity in the renal allograft, and they represent independent factors of rapid progression of chronic renal allograft failure. ACEi are safe and efficient antihypertensives with renoprotective effects in patients with CAN. Favorable response to ACEi has been reflected in diminished proteinuria, slow increase of creatininemia, regulation of arterial hypertension and better

long-term survival of patients and kidney allografts. Our pilot study highlights the importance of ACEi therapy in CAN after renal transplantation from elder donors (>55 years).

Key words: chronic allograft nephropathy (CAN), chronic renal allograft dysfunction (CRAD), ACEi, elder donor

Marina SAVIN
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
E-mail: marinas@ybc.co.yu

СОЦИЈАЛНА ФОБИЈА У РАЗВОЈНОМ ДОБУ – ОД ТЕОРИЈЕ ДО ТЕРАПИЈЕ –

Душан КОЛАР¹, Светомир БОЈАНИН²

¹Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину, Београд;

²Дефектолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су представљени савремени интегративни теоријски и терапијски концепти социјалне фобије у развојном добу. Поред актуелних неуробиолошких теорија, представљена је и веома значајна хипотеза о инхибицији понашања у детињству као прекурзору социјалне фобије. Међу психолошким теоријама доминантне су когнитивно-бихејвиоралне теорије социјалне фобије. Интегративни концепт социјалне фобије пружа најреалнији приступ овом поремећају и представља мост између биолошких и психолошких теорија. Интеракција између биолошких и психолошких фактора представљена је кроз различите терапијске приступе социјалној фобији. Терапија социјалне фобије је интегративна и укључује различите терапијске модалитете у различитим фазама лечења. У оквиру интегративне психотерапије користимо обично когнитивно-бихејвиоралну терапију, динамички оријентисану супортивну психотерапију, психодинамичку психотерапију, а код адолесцената и феноменолошко-егзистенцијалистичку психотерапију. У терапијском приступу, когнитивно-бихејвиорална терапија даје најбоље резултате. Од лекова се примењују селективни инхибитори поновног преузимања серотонина, инхибитори моноаминооксидазе, високопотентни бензодиазепини, нови антиепилепсијски лекови, а ретко бета-блокери. Комбинација интегративне психотерапије и примене лекова је најоптималнији терапијски приступ код социјалне фобије. Овакав интегративни третман који је прилагођен болеснику даје најбоље резултате у лечењу социјалне фобије код деце и адолесцената.

Кључне речи: социјална фобија, савремени неуробиолошки концепти, психобиолошке хипотезе, интегративна психотерапија, комбинована психотерапија и фармакотерапија

УВОД

Социјална фобија, односно социјални анксиозни поремећај према класификацији *DSM-IV*, одликује се екстремном анксиозношћу у друштвеним ситуацијама, као што су јавни наступи, извођење одређених радњи пред другима, говорење пред другима, страх од процене од стране ауторитета, полагање испита и слично [1]. Код особа са социјалном фобијом посебно је чест страх од говорења пред непознатим и мање познатим особама [2, 3].

Социјална фобија се класификује као генерализована социјална фобија (када се страх појављује у већини ситуација у друштву) и као фокусни, или дискретни, тип социјалне фобије (када се страхови јављају само у одређеним, специфичним ситуацијама; на пример, особа само има тешкоћу и страх да разговара у друштву) [1, 2]. У односу на неке друге честе поремећаје у децем узрасту (као што су поремећај дефицита пажње са хиперактивношћу, афективни поремећаји, социјалној фобији се, као и осталим анксиозним поремећајима у развојном добу, доскора није придавала посебна пажња. Један од могућих разлога за овакво стање јесте чињеница да се неки битни симптоми анксиозних поремећаја у детињству „преклапају”, тако да деца са социјалним страховима често добијају различите друге дијагностичке ознаке [4].

Према резултатима истраживања базираних на класификацији *DSM-IV*, преваленција социјалне фобије код деце и адолесцената је 1,4-6,3% [1]. Социјална фобија најчешће почиње у средњој фази адолесценције, просечно у узрасту од 16 година [5, 6]. У Међународној класификацији болести (*ICD-10*) такође пише да социјална фобија најчешће почиње у адолесценцији и групише се око страха од посматрања од стране

других људи у малој групи, што води избегавању друштвених ситуација и збивања [6]. Док се социјална фобија обично дијагностикује у адолесценцији, корелат социјалне фобије у децем узрасту, према класификацији *DSM-IV*, јесте поремећај избегавања [7, 8].

Социјална фобија се често коморбидно удружује са другим поремећајима и око 60% деце и адолесцената са социјалном фобијом имају неки од коморбидних поремећаја. Најчешћи је коморбидитет са осталим анксиозним поремећајима (36%), и то са генерализованим анксиозним поремећајем, специфичном фобијом и сепарационим анксиозним поремећајем [9]. Епидемиолошке студије и клинички подаци указују на то да се социјална фобија у адолесцентном добу обично наставља и у одраслом добу, што може да повећа ризик за покушаје самоубиства и злоупотребу алкохола, да доведе до депресије, напуштања школе (факултета), неспособности за рад и тешке друштвене хендикепираности и изолације [8, 10].

У раду су приказани актуелни теоријски ставови о социјалној фобији у развојном добу и представљени савремени терапијски концепти, пре свега они који, према нашим практичним искуствима, остварују највећу добит у лечењу. Ово је значајно јер је нозолошки статус социјалне фобије у развојном добу у психијатрији развојног доба прилично нејасан, па је, према томе, и помоћ пружена деци и младим људима с овим поремећајем често неадекватна.

НЕУРОБИОЛОШКИ ПРИСТУПИ СОЦИЈАЛНОЈ ФОБИЈИ

Процењено је да је удео генетских фактора у развоју социјалне фобије око 30% [11]. Тзв. следе породичне студије сродника пробанда са социјалном фо-

бијом показале су да ове особе имају повећан ризик за развој социјалне фобије (16,6%; релативни ризик је био 3,12%), у поређењу са нормалним сродницима контролне групе [12]. Породично наслеђивање поремећаја је забележено само код генерализованог облика социјалне фобије, што указује на то да су генерализовани и фокусни тип социјалне фобије заправо одвојени ентитети. Специфичне разлике у генетском преношењу генерализованог и фокусног подтипа социјалне фобије подржава и чињеница да 16% сродника пробанда са генерализованим подтипом социјалне фобије има социјалну фобију, у односу на само 6% сродника пробанда с фокусним подтипом социјалне фобије [13]. Студије у којима су испитивани близанци показују да је стопа конкордантности за социјалну фобију код монозиготних близанаца 44,4%, док је за дизиготне близанце 15,3%, што јасно сугерише на биолошку узрочност независну од фактора околине.

Инхибиција понашања у детињству је повезана са повећаним ризиком за развој социјалне фобије у адолесценцији. Студија која је обухватила 200 парова близанаца узраста од, просечно, 14 месеци показала је да инхибиција понашања има значајну генетску херитабилност [14]. Новији налази неуроимидинг студија истичу значај полиморфизма допаминских рецептора *D2* и *D4* и полиморфизма допамин-транспортера (*DAT*) у развоју социјалне фобије, што сугерише да би анксиозни (избегавајући) карактер и шизоидни карактер у одраслом добу и симптоми социјалне фобије могли да имају заједничку генетску компоненту [15].

Улога серотонина у неуробиологији социјалне фобије потврђена је у експериментима на животињама, у студијама изазивања социјалне фобије хемијским супстанцама, те у терапијској ефикасности селективних инхибитора поновног преузимања серотонина (*SSRI*). У експериментима на пацовима где су се користили тестови социјалне интеракције, примењивање пароксетина код пацова значајно је повећало време проведено у социјалним интеракцијама, а овај ефекат се појавио након три недеље, што указује на пораст пресинаптичке функције или споре регулације постсинаптичке функције рецептора *5-HT*. Такође је утврђено да антагонисти рецептора *5-HT1C* повећавају социјалне интеракције код пацова [16]. Примењивање *m-CPP* (*m*-хлорофенилпиперазина), делимичног агониста серотонинских рецептора, доводи до пораста одговора кортизола и нормалног одговора пролактина. Ови налази указују на то да анксиозност у социјалној фобији може бити последица хиперсензитивности постсинаптичких рецептора *5-HT2* и *5-HT1*, који су одговорни и за нормалан пролактински одговор [16-18].

ПСИХОБИОЛОШКИ ПРИСТУП СОЦИЈАЛНОЈ ФОБИЈИ

Концепт о бихејвиоралној инхибицији у детињству је најзначајнија психобиолошка хипотеза у етиологији социјалне фобије. Бихејвиорална инхибиција у дечјем узрасту доводи до недовољног развоја дру-

штвених вештина, а манифестује се као иритабилност код одојчета, стидљивост и страшљивост код старијег детета и социјално повлачење код детета школског узраста [19, 20]. У неки случајевима бихејвиорална инхибиција може да буде супсиндромска манифестација социјалне фобије. Такође, може да буде показатељ различитих стилова одговора на догађаје који стварају социјалну анксиозност [14, 20].

У студији у којој се вршило поређење инхибиране и неинхибиране деце утврђено је да је 61% адолесцената који су првобитно класификовани као бихејвиорално инхибирани у детињству имало актуелну социјалну анксиозност, у поређењу са 27% деце која нису била инхибирана у детињству [21]. Слично бихејвиоралној инхибицији, и стидљивост је карактеристика темперамента, која се разматра као могућа претеча социјалног анксиозног поремећаја [14]. Стидљивост може да буде фактор ризика за појаву социјалног анксиозног поремећаја, али може да представља и супклиничку манифестацију социјалне фобије [20].

ПСИХОЛОШКЕ ТЕОРИЈЕ СОЦИЈАЛНЕ ФОБИЈЕ

Когнитивно-бихејвиорални модел социјалне фобије се базира на тзв. нефункционалним уверењима. Најчешћа нефункционална веровања код болесника са социјалном фобијом су: 1. изражено високи стандарди када су у питању друштвене способности индивидуе; 2. условљено негативно уверење у погледу социјалне евалуације особе од стране других; 3. условљено негативно доживљај сопствене личности [22]. Кларк (*Clark*) и Велс (*Wells*) [23] истичу значај промена у опажању код особа са социјалном фобијом, које интероцептивне информације користе за конструкцију негативних размишљања о себи, у уверењу да их тако виде други људи. Такође, особе са социјалном фобијом најчешће избегавају контакт очима са особама са којима разговарају, избегавају да говоре пред непознатим људима и слично, верујући да ће такво њихово понашање смањити ризик од негативне евалуације. Ова тзв. сигурносна понашања (укључујући и понашање избегавања друштвених ситуација и збивања) доводе до одржавања социјалног страха [22-24].

Значајан психодинамички чинилац у социјалној фобији је конфликт између зависности и независности због неразрешених проблема из фазе сепарације, односно индивидуације [25]. Габард (*Gabbard*) [26] сматра да психодинамички фактори и утицаји породице, који се налазе у интеракцији са биолошким предиспозицијом, могу да доведу до егзацербације социјалне анксиозности или до њене редукције. Фактори који инхибирају или ометају интерперсонално функционисање код адолесцената, укључујући и осећање прихваћености или одбачености од стране вршњака, представљају критичну тачку ка клиничким феноменима, односно социјалној фобији [27, 28].

Феноменолошко-егзистенцијалистичким приступом се установљава ускраћеност детета, као бића у свету, у успешном остваривању себе у односу на друге људе. Деца којима прети нова животна ситуација

доживљавају и у својим фантазмима интензификују ускраћеност љубави и поштовања, као основних потреба човекове личности [29], што је нарочито изражено код елективног мутизма, који се обично јавља у раном узрасту. Страх од школе, који настаје у каснијем узрасту, условљен је снажним фрустрацијама на друштвеном пољу, које могу да прекину континуитет доживљаја себе и омету даљи развој идентитета адолесцента.

ИНТЕГРАТИВНЕ ХИПОТЕЗЕ РАЗВОЈА СОЦИЈАЛНЕ ФОБИЈЕ

Подаци добијени у неуроанатомским и неуроимидинг студијама пружају подршку постојању хипотетског неуронског круга кортекс–базалне ганглије–таламус у социјалној фобији [30]. Оштећење стријатно-таламичког филтера и ексцесивна способност условљавања круга вентрални стријатум–амигдалоидни нуклеи може да створи биолошки супстрат за конституционалну предиспозицију и развој социјалне фобије. Веза између петље кортекс–базалне ганглије–таламус и амигдалоидних нуклеуса јесте неопходан пут за развој условљеног страха и појачање негативне когниције, што, коначно, доводи до понашања избегавања, које се јавља у социјалној фобији [31, 32].

ЛЕЧЕЊЕ СОЦИЈАЛНЕ ФОБИЈЕ

Лечење социјалне фобије је веома тешко и не постоји довољно ефикасан психотерапијски метод који би код већине болесника обезбедио успех. Због тога се у лечењу социјалне фобије психотерапијски методи морају комбиновати, јер емпиријски клинички подаци и истраживачки подаци указују на то да је најефектнији метод лечења управо интегративна психотерапија и комбиновано лечење [33, 34].

Интегративна психотерапија укључује најчешће когнитивно-бихевиоралну терапију, психодинамичку психотерапију и психоедукацију [35]. Од метода когнитивно-бихевиоралне терапије експозиција *in vivo* је најважнија у лечењу социјалне фобије. Експозиција ствара особи могућност да сакупља корективне информације које се онда користе у когнитивној терапији, односно у модификацији нефункционалних веровања поступком когнитивног реструктурирања [23, 24]. Од осталих техника когнитивно-бихевиоралне терапије, у лечењу социјалне фобије се користе и: тренинг социјалних вештина, тренинг самоинструкције, социјално-ефективни тренинг и групна когнитивно-бихевиорална терапија [36, 37].

Когнитивно-бихевиорална терапија се највише примењује код социјалне фобије и, према истраживањима, представља најефикаснији психотерапијски поступак [10, 38]. Психоаналитичка психотерапија примењена самостално није метод избора за лечење социјалне фобије. Она има своје место у оквиру интегративног приступа, јер је код неке деце и младих особа често потребно задржати психодинамички оквир и динамичко разумевање промена у ле-

чењу. Самостална примена психоаналитичке психотерапије је могућа у каснијој фази лечења, када је болесник ослобођен од најизраженијих и функционално највише ометајућих симптома социјалне фобије [33]. Тада се у току психотерапије обрађују релевантни динамички садржаји који могу да леже у основи социјалне фобије код младих особа – страх од одрастања и независности, страх од такмичења, страх од строгих и кажњавајућих интернализованих родитељских фигура који се пројектује у друштвеним ситуацијама и слично [39].

Један од могућих психотерапијских модалитета, у својој суштини такође интегративан, базира се на феноменолошко-егзистенцијалистичком поимању социјалне фобије. Основни терапијски приступ се састоји у социјално-психијатријским и психотерапијским настојањима да се омогући оспојење (екстернализација) личности које је угрожено фантазматичним страхом који долази споља и да се омогући реконструкција доживљаја континуитета сопственог egzистенцијалног поља у датим животним условима, чиме се обезбеђује континуитет развоја идентитета.

Комбиновани терапијски приступ је истовремена примена психотерапије и лекова, а представља реалност лечења стања страха. Овим приступом се, уколико је добро структуриран, постижу најбољи резултати у лечењу социјалне фобије. Примена фармакотерапије је најчешће потребна, поготово код генерализованог облика социјалне фобије, који је тежак поремећај и у великој мери ремети нормално функционисање. У лечењу социјалне фобије примењују се следеће групе лекова: селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRIs), инхибитори моноаминооксидазе (MAO), високопотентни бензодиазепини, бета-блокери, буспирон, а у последње време и габапентин (генерација нових антиепилепсијских лекова) и новија генерација антидепресивних лекова са комбинованим серотонергичким и норадренергичким механизмом дејства. Примену SSRIs препоручују међународни стручњаци, и то на основу неколико добро конципираних плацебо-контролисаних студија, као прву линију фармакотерапије за социјалну фобију [40, 41].

ЗАКЉУЧАК

Социјалној фобији у развојном добу се доскора није посвећивала довољна пажња, као ни базичним и истраживањима ефикасности одређених терапијских модалитета. Дијагноза социјалне фобије се и данас релативно ретко поставља. Разлог за ову појаву, између осталог, јесте и чињеница да се симптоми анксиозних поремећаја често „преклапају” са симптомима других поремећаја, а многи од њих су социјално евалуативни [4].

У раду су осветљени савремени приступи социјалној фобији у децем и адолесцентном добу, како у погледу савремених хипотеза о пореклу и настанку социјалне фобије, тако и у погледу савремених терапијских модалитета. У раду смо се придржавали интегративног концепта, како на теоријском нивоу, тако и у терапијском приступу [33, 34, 42].

Психобиолошки модели, пре свега, концепција о инхибицији понашања у детињству [9, 14, 19-21], али и други савремени интегративни модели (неуроанатомски, неуропсихолошки), дали су значајан допринос у разумевању етиопатогенезе поремећаја и клиничке феноменологије. Сматрамо да се без доброг познавања ових модела не могу разумети ни савремени терапијски концепти.

Лечење социјалне фобије је вишеструко и подразумева како интеграцију различитих психотерапијских метода, тако и комбиновање психотерапије и фармакотерапије [33, 34]. Комбиновани терапијски приступ је данас реалност лечења социјалне фобије и уопште стања страха, те се овим приступом, уколико је добро структуриран, постижу најбољи резултати [36, 39, 42].

ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington; 1994.
- Heimberg RG, Stein MB, Hiripi E, Kessler RC. Trends in the prevalence of social phobia in the United States: a synthetic cohort analysis of changes over four decades. *Eur Psychiatry* 2000; 15:29-37.
- Hofmann SG, Albano AM, Heimberg RG, Tracey MA, Chorpita BF, Barlow DH. Subtypes of social phobia in adolescent. *Depression & Anxiety* 1999; 9:15-8.
- Bewamin RS, Costello EJ, Warren M. Anxiety disorders in a pediatric sample. *J Anxiety Dis* 1990; 4:293-316.
- Compton SN, Nelson AH, March JS. Social phobia and separation anxiety symptoms in community and clinical samples of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1040-6.
- Lecrubier Y, Wittchen HU, Faravelli C, et al. A European perspective on social anxiety disorder. *Eur Psychiatry* 2000; 15:5-16.
- Wittchen HU, Stein MB, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and co-morbidity. *Psychol Med* 1999; 29:309-23.
- Montgomery SA. Social phobia: diagnosis, severity and implications for treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(Suppl 1):S1-S6.
- Beidel DC, Turner SM, Morris TL. Psychopathology of childhood social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:643-50.
- Masia CL. School-based behavioral treatment for social anxiety disorder in adolescents: results of a pilot study (Statistical data included). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7):780-6.
- Kendler KS, Neale MC, Kessler RC. The genetic epidemiology of phobias in women: the interrelationship of agoraphobia, social phobia, situation phobia and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:273-81.
- Bögels SM, van Oosten A, Muris P, Smulders D. Familial correlates of social anxiety in children and adolescents. *Beh Res Ther* 2001; 39:273-87.
- Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, et al. A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry* 1998; 155:90-7.
- Mick MA, Telch MJ. Social anxiety and history of behavioral inhibition in young adults. *J Anxiety Dis* 1998; 12:1-20.
- Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D2 receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:557-9.
- Hollander E, Kwon J, Weiller F, et al. Serotonergic function in social phobia: comparison to normal control and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res* 1998; 79:213-7.
- Bell CJ, Malizia AL, Nutt DJ. The neurobiology of social phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(Suppl 1):S11-S18.
- Daniel L, Chokka P, Tibbo P. Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(3):190-202.
- Hayward C, Killen JD, Kraemer HC, Taylor CB. Linking self-reported childhood behavioral inhibition to adolescent social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:1308-16.
- Biederman J, Hirshfeld-Becker DR, Rosenbaum JF, et al. Further evidence of association between behavioral inhibition and social anxiety in children. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1673-9.
- Schwartz CE, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:1008-16.
- Musa CZ, Lepine JP. Cognitive aspects of social phobia: a review of theories and experimental research. *Eur Psychiatry* 2000; 15:59-66.
- Clark DM, Wells A. Cognitive therapy for anxiety disorders. In: Wright JH, Thase ME, editors. *Cognitive therapy*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
- Turk CL, Lerner J, Heimberg RG, Rapee RM. An integrated cognitive-behavioral model of social anxiety. In: Hofmann SG, DiBartolo PM, editors. *Social phobia and social anxiety: An integration*. Needham Heights, MA: Allyn&Backon; 2000.
- Starčević V. Stawa straha u kliničkoj praksi. Beograd: Zavod za učenje i nastavna sredstva; 1997.
- Gabbard GO. Psychodynamic psychiatry in clinical practice. The DSM-IV edition. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Ginsburg GS, Greca AM, Silverman WK. Social anxiety in children with anxiety disorders: Relation with social and emotional functioning. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26:175-85.
- La Greca AM. Friends or foes? Peer influences on anxiety among children and adolescents. In: Silverman WK, Treffers PDA, editors. *Anxiety disorders in children and adolescents: Research, assessment and interventions*. London: Cambridge University Press; 2001.
- Bojanin S. Moral i mentalno zdravlje. Zbornik društveno humanističkih nauka. Bawa Luka; 2003 [u štampi].
- Nutt DJ, Bell CJ, Malizia AL. Brain mechanism in social anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 17):4-9.
- Ninan PT. The functional anatomy, neurochemistry, and pharmacology of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 22):12-7.
- Mathew SJ, Coplan JD, Gorman JM. Neurobiological mechanism of social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1558-67.
- Kolar D. Savremena terapija stawa straha. Beograd: Zadužbina Andrejević – Biblioteka Dissertatio; 2004. p. 101-10.
- Kolar D, Bojanin S. Opsesivno-kompulzivni poremećaj kod dece i adolescenata – integrativni pristup. *Psihijatrija danas* 2001; 33(1-2):81-99.
- Menninger WW. Integrated treatment of panic disorder and social phobia. *Bull Mennin Clin* 1992; 56(Suppl A):A61-A70.
- Hofmann SG, Roth WT. Issues related to social anxiety among controls in social phobia research. *Beh Therapy* 1996; 27:79-91.
- Miller VA, Feeny NC. Modification of cognitive-behavioral techniques in the treatment of five year-old girl with social phobia. *J Contemp Psychother* 2003; 33(4):303-19.
- Turk CL, Coles ME, Heimberg RG. Psychotherapy of social phobia. In: Stein DJ, Hollander E, editors. *Textbook of anxiety disorders*. Washington: American Psychiatric Press Inc; 2001.
- Gabbard GO. Psychodynamic of panic disorder and social phobia. *Bull Mennin Clin* 1992; 56(Suppl A):A3-A13.
- Murphy TK, Bengtson MA, Tan JY, Carbonell E, Levin GM. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of pediatric anxiety disorders: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15(Suppl 2):S47-S63.
- Schneier FR. Treatment of social phobia with antidepressant. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 1):43-8.
- Sussman N, Davidson JRT, Greist JH. Diagnosis and treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1999; 212:5-16.

SOCIAL PHOBIA IN DEVELOPMENTAL PERIOD: FROM THEORY TO THERAPY

Dušan KOLAR¹, Svetomir BOJANIN²¹Department of Neurology and Psychiatry for Children and Adolescents, Belgrade;²Faculty of Defectology, University of Belgrade, Belgrade**ABSTRACT**

The contemporary integrative theoretical and therapeutic concepts of social phobia in developmental period have been presented in the study. Besides current neurobiological theories, a very important hypothesis about behavioral inhibition has been represented as a predisposition of social phobia. The cognitive-behavioral theories of social phobia are dominant among psychological theories. The integrative concept of social phobia is the most realistic approach to this disorder and the bridge between biological and psychological theories. The interaction between biological and psychological etiological factors is represented through different therapeutical approaches to social phobia. Therapy of social phobia is integrative and involves different therapeutical modalities in different phases of therapy. In integrative psychotherapy, we use cognitive-behavioral therapy, dynamic oriented supportive psychotherapy, psychodynamic psychotherapy and phenomenological-existential psychotherapy. The cognitive-behavior-

al therapy yields the best results. The medicaments in use are the following: selective serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, high-potency benzodiazepines, new antiepileptic drugs and rarely β -blockers. The combination of integrative psychotherapy and pharmacotherapy is the most optimal therapeutic approach to social phobia. This integrative and to patient adapted treatment will produce the best results in management of children's and adolescent's social phobia.

Key words: social phobia, contemporary neurobiological concepts, psychobiological hypotheses, integrative psychotherapy, combined therapy

Dušan KOLAR

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu

Dr Subotića 6a, 11000 Beograd

Tel: 011 2658 355; 011 675 297

E-mails: kolar@yubc.net i dkolar22@yahoo.com

* Рукопис је достављен Уредништву 15. 4. 2004. године.

ОБРАЗОВАЊЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА У БЕОГРАДУ И ОСНИВАЊЕ ЊЕГОВОГ ЧАСОПИСА „СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО” 1872. ГОДИНЕ

Слободан П. ЂОРЂЕВИЋ

Научно друштво за историју здравствене културе Србије, Београд; Српско лекарско друштво, Београд

После завршетка Првог српског устанка, под вођом Кара-Ђорђем Петровићем и устаницима, и Другог српског устанка, под каснијим кнезом Милошем Обреновићем I и сарадницима, отпочела је обнова српске државности, културе и наука. Оба устанка, са Хаџи-Продановом буном, историјски означавамо као Српску револуцију, која је обухватила и револуцију у свим видовима живота Србије у области наставе, просвете и културе [1, 2].

Још у току Првог српског устанка, на иницијативу министра просвештенија Правитељствујушћег Совјета Доситеја Обрадовића, отвара се 1808. године Велика школа, коју, после брзе смрти Доситеја Обрадовића, преузима веома стручно Иван Југовић. Синовима материјално ситуираних грађана, у првом реду трговаца и државних функционера, међу првим су ученицима ове школе, чиме се обезбеђују нови српски интелектуалци и државни службеници високог ранга [3, 4].

Међутим, већи стручни степен наставне вредности је имао Лицеј, који је у Крагујевцу основао кнез Милош 1838. године. Лицеј је 1841. године пресељен у Београд, када почиње његов успон, до његовог престајања у Велику школу (другу) 1863. године залагањем кнеза Михаила Обреновића III и потом уздизањем на ранг универзитета 1905. године под краљем Петром I Карађорђевићем.

Године 1863, поред предмета из природњачке групе наука, уведени су и први предмети са медицинским садржајем, „Јавна хигијена” у сва три одељења и „Судско лекарство” у Правном одељењу.

Професор Велике школе др Јосиф Панчић, лекар, предлаже 1876. године да се у Лицеју оснује и медицински факултет, поред три постојећа – Филозофског, Правног и Техничког факултета [4].

Академик Ј. Панчић, први председник Српске краљевске академије наука и иницијатор оснивања Универзитета у Београду, стално је имао на уму и делатности за оснивање Медицинског факултета у Београду. На сазревање идеје о оснивању Медицинског факултета утицале су и здравствене прилике у Србији и потребе за лекарима.

После турске окупације, за време које је на лечење имао утицај можда само „Хиландарски медицински кодекс”, чији су изводи и списи, у виду тзв. лекаруша, једва допирали до народа, стање у здравству је било на веома ниском нивоу.

Поред три лекара Србина у Војводини, Јована Апостоловића, Петра Милорадовића и Јована Месаровића, први лекар са територије Србије био је 1855. године др Стеван Милосављевић (париски ђак). Други је

био др Милосав Павловић (цариградски ђак) 1859. године, трећи 1866. др Филип Тајсић (бечки ђак), четврти 1868. др Сава Петровић (париски ђак), а за њима око 1870. године др Лазар Докић, др Владан Ђорђевић, др Радмио Лазаревић (сви бечки ђаци); затим лекари Срби придошли из Аустроугарске др Јован Стејић, др Вук Маринковић, др Јосиф Панчић, др Јован Јовановић Змај, др Ђорђе Натошевић, др Љубомир Радивојевић, др Милан Јовановић Морски и други [2].

Овде помињемо првог школованог лекара у Србији др Константина Александровића (Александридица), којег је ангажовао кнез Милош, а затим његове лекаре др Вита Ромита и др Силвестера Бартоломеа Куниберта. Од истакнутих лекара који су деловали у Србији као организатори санитета треба да наведемо још др Карла Пацека, др Емериха Линденмајера и др Карла Белонија.

Веома је био значајан улазак у активан живот Србије лекара који су горе поменути поименце а пореклом су из Србије, јер су они донели актуелну и савремену медицину из тада познатих великих медицинских центара: Париза, Беча, Прага, Берлина, Москве, Цариграда [2, 5].

Четрдесетих година 19. века др Карло Пацек, а педесетих година др Емерих Линденмајер покушавају да у Београду оснују читаоницу и библиотеку за лекаре. Та настојања су обновили шездесетих година истог века др Ахим Медовић и др Јован Валента. Они су, сем тога, предлагали да се оснује друштво београдских лекара. Сви ови претходни напори, међутим, остали су без резултата.

У првој половини 19. века у Србији је било мало лекара. Петовековна турска окупација оставила је видног трага, израженог у великој културној заосталости народа у свим доменима. Било је нешто лекара, али су они били углавном странци, и нешто лекара који су дошли из Војводине, односно Аустроугарске. Таквим кадром је располагао и цивилни и војни санитет. Зато се с великим нестрпљењем очекивао повратак са студија у земљу наших житеља који су у иностранству студирали медицину [2, 5].

Горе су наведена имена лекара који су се са студија вратили на дужност у земљу. Србија је у то време настојала да се извуче из периода заосталости и конзервативног и патријархалног живота, а водили су је интелектуалци који су студирали у земљи на Великој школи, или се вратили са студија из иностранства. Многи други стручњаци, па и лекари, под утицајем Европе, настојали су да Србија крене новим, напредним путевима.

На челу покрета који је тежио општем преображају била је организована Уједињена омладина српска. Херцеговачки устанак 1875. године као српски национално-револуционарни покрет захватио је био идејно целу земљу, а посебно младе људе, међу којима и лекаре [2, 5]. Стога није случајно што се у то доба рађа и идеја о оснивању Српског лекарског друштва и његовог часописа „Српски архив за целокупно лекарство”.

Поред др Стевана Милосављевића, који се укључује у обнову земље као начелник Санитетског одељења Министарства унутрашњих дела, под којим је Санитет био, истиче се и енергичан ентузијаста др Владан Ђорђевић. Он је по завршетку специјализације као „доктор медицине, хирургије и опстетриције” и стажа у Француско-пруском рату, као искусан војни хирург који је радио у немачкој Војној болници у Франкфурту на Мајни, дошао у земљу 1871. године и ступио у службу нашег војног санитета као шеф Хируршког одељења Београдске војне болнице (Слика 1). Одмах је с великим ентузијазмом почео да сарађује и са цивилним санитетом као деловођа Санитетског одсека у Министарству унутрашњих дела. Ускоро уз др Саву Петровића постаје и дворски лекар краља Милана Обреновића III. Поред значајног и разгранатог службеног рада, развија и приватну лекарску делатност, али упоредо се истиче и великим друштвеним активностима. Успоставља сарадњу са свим лекарима, не само у Београду, већ и у Србији.



СЛИКА 1. Проф. др Теодор Билрот са асистентом др Владаном Ђорђевићем у Бечу око 1870. године.

ПОСТАНАК СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА.

Први преходни састанак.

22. Априла 1872.

Били су: др. Карло Белони, др. Аћим Медовић, др. Јован Машин, др. Ђорђе Клиновски, др. Јован Валента, др. П. Папакостопулос, др. Холец, др. Бриг, др. Сава Петровић, др. Ленк, др. М. Полак, др. Владан Ђорђевић, др. Петар Остојић и зубни лекар И. Ранимир.

Др. Владан Ђорђевић понуди др. Валенту да да изрази намери, заради које је овај састанак сазван.

Др. Валента на то поведе реч о користима, које доносе лекарска друштва свуда где год постоје и изводећи отуда, да би добро било и да је време да се такво друштво и код нас склопи, предлаже да се о томе донесе одлука.

Др. Владан Ђорђевић подупири предлог.

Др. А. Медовић наводи, да то, чиме така друштва користују, зависи поред осталог углавном од њихове сталности и доколице, коју та сталност осигурава. С тога предлаже, да се пре свега разгледа питање: како о материјалним и умним сретствима, која би се имала на расположењу, тако и о могућној готовости појединих чланова на научно-књижевни рад, у колико је све то неминовлазно условље, не само остварењу предлога, него и напредовању пошто би се остварило; па пошто се увиди на чему је ствар, да се приђе до одлуке.

Усвоји се разглед предложеног питања. Иза подуже дебате о појединостима његовим, у којој учествоваху др. Владан Ђорђевић, др. Валента, и др. Остојић, затим др. Клиновски, па јало по јало и сви остали, дошло се до извесног уједињења и услед тога одлучи се: да се оснује у Београду „Српско лекарско друштво.“

СЛИКА 2. Текст „Постанак Српског лекарског друштва”, усвојен на Првом претходном састанку 22. априла 1872. године.

Рад активно и на народном просвећивању, држећи бројна јавна предавања [2].

Поставши пријатељ, наставник и чак инструктор младог краља Милана, др Ђорђевић од примарног републиканца постаје монархиста, везујући се до своје смрти за династију Обреновића. Будући да је имао велики утицај, др Ђорђевић уводи у државну структуру своја савремена европска гледишта [2].

Наговарањем, разговором и убеђивањем др Ђорђевић окупља, у првом реду, београдске лекаре и 22. априла 1872. године (по старом календару) оснива Српско лекарско друштво (Слика 2) [5]. Оснивачи су били 14 лекара: др Карло Белони, др Аћим Медовић, др Јован Машин, др Ђорђе Клиновски, др Јован Валента, др Панајот Папакостопулос, др Јосиф Холец, др Бернхард Григ, др Сава Петровић, др Јулијус Ленк, др Марко Полак, др Владан Ђорђевић, др Петар Остојић и зубни лекар Илија Ранимир. Њима су се прикључили тада одсутни др Јосиф Панчић и др Младен Јанковић, тако да је као оснивача било 16 лекара (Слика 3) [5, 6].

С обзиром на то да за окупљање нису имали званична одобрења, овај скуп су назвали „претходним”, а Управни одбор који је тада изабран назван је „привременим”.

На овом оснивачком састанку ток је био следећи. Иницијатор др Ђорђевић моли др Валенту да отвори скуп и изложи намере сазивања. У дискусији учествују сви присутни, посебно др Ђорђевић, др Медовић, др Валента, др Остојић и др Клиновски. За председника бива изабран др Аћим Медовић, за потпредседника др Јован Машин, за деловођу др Владан



Др Ахија Медовић



Др Владо Ђорђевић



Др Карло Белонић



Др Јован Машин



Др Ђорђе Канић



Др Јован Валента



Др Панјот Папанастасиос



Др Јосиф Холац



Др Берислав Брила



Др Сава Петровић



Др Марко Полак



Др Петар Остојић



Илија Равић



Др Јосиф Панчић



Др Младен Јанковић

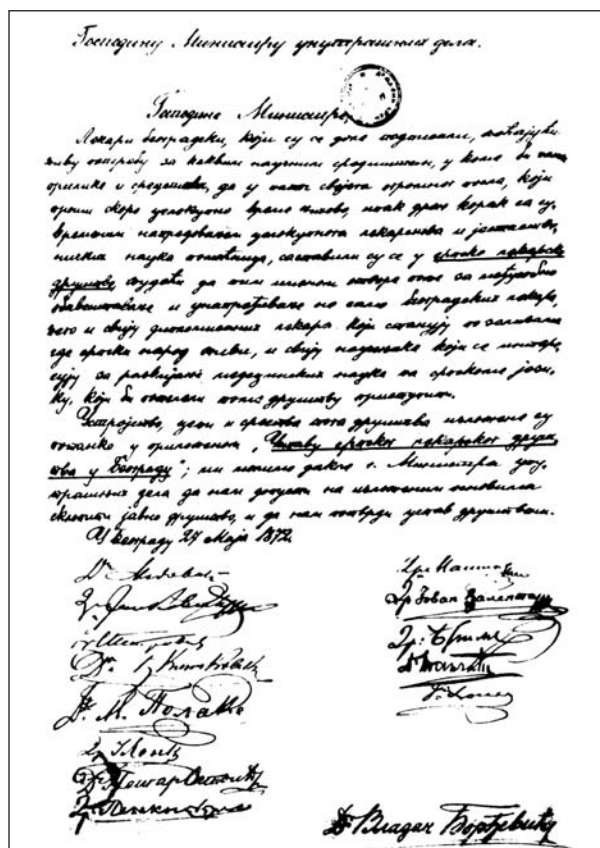
Ђорђевић, а за његовог заменика др Петар Остојић. То је прва Управа Српског лекарског друштва.

За израду друштвеног Устава изабрани су др Валента и др Ђорђевић. Наложено им је да за следећи састанак припреме текст друштвеног Статута ради дискусије. Дискусија је вођена у пет следећих „претходних састанака“. На шестом састанку 27. маја 1872. године усвојен је дефинитиван текст, који су потписали сви присутни, и одређена депутација (у саставу др Медовић, др Машин и др Брил) која ће молбу предати министру унутрашњих дела (Слика 4).

Управа вароши Београда својим дописом број 14 167 од 15. јула 1872. године обавестило је Управу СЛД да је министар унутрашњих дела одлучио својим Решењем број 944 од 8. маја 1872. године „... да не забрањује Друштву састанке и рад...“ [5].

Већ 22. јула 1872. године, имајући решење за рад, Управа СЛД сазива своју прву редовну годишњу скупштину под називом „Главни састанак“. На њему је прочитано Решење господина министра, али присутни чланови нису били задовољни реченицом „да се Друштву не забрањују састанци и рад“. Чланови Друштва одлучују да од Управе вароши Београда званично затраже оверену копију министровог Решења, како би се могли покренути други механизми за добијање дозволе за легалан рад. Вероватно је тада др Ђорђевић већ предвиђао обраћање вишој инстанци – самоме кнезу, касније краљу.

Донесена је и одлука да се Устав штампа у „Српским новинама“ у посебних 400-500 комада и разошље свим лекарима и релевантним установама



СЛИКА 3. Чланови прве Управе Српског лекарског друштва из 1872. године.

СЛИКА 4. Молба чланова Управе Српског лекарског друштва министру унутрашњих дела да се одобри рад Друштва.

(Слика 5). Такође је одлучено да се замоли Српско учено друштво да се сагласи да се састанци СЛД одржавају у његовом седишту, које је било у згради Капетан-Мишиног здања.

На унапређење санитетске струке, како су се онда називале све делатности везане за лечење и медицину, утицало је и деловање српских интелектуалаца и лекара кроз Друштво српске словесности, које је основано 1841. године у Београду. Оно је било претходница Српског ученог друштва, основаног 1886. године, које се 1. септембра 1886. стопило са Краљевском српском академијом наука. Све ове високонаучне институције имале су великог удела на развој наука и струка у Србији, па и свега онога што је било везано за медицину, онда називано лекарством. Треба поменути да су међу члановима КСАН, поред Вука Караџића, Јана Колара, Јована Хаџића, Људевита Гаја, Павла Шафарика, Јернеја Копитара и других истакнутих научних радника и интелектуалаца, били и Петар Петровић Његош, Платон Атанацковић, Јанко Драшковић, Сава Текелија, Лазар Арсенијевић Баталака, затим наши истакнути природословци и математичари Љубомир Клерић, Сима Лозанић, Марко Леко, Јован Жујовић, Димитрије Нешић, као и лекари др Јосиф Панчић, др Јован Жујовић, др Лазар Лазаревић, др Милан Јовановић Морски, др Јован Валента, др Владан Ђорђевић и други. Било је доста лекара и међу професорима Лицеја, Велике школе (друге) и Универзитета [4].

Све је то заједно помогло да се после завршених студија у Београду и у иностранству појави читава плеја-

да трудбеника у свим научним и установама културе европског ранга. Сви они су утрли пут блиставој групи наших великих научника, међу којима су најистакнутији Јован Цвијић, Михаило Петровић Алас, Никола Вулић, Владимир Јовановић, Слободан Јовановић, Бранислав Петровић, Александар Белић, Станоје Станојевић, настављачи Илирион Руварац, Панта Срећковић, Стојан Новаковић и Јован Скерлић. Тада се јавља и Светозар Марковић, а 1867. године у склопу програма Уједињене омладине српске, која је постигла значајне успехе, основано је активно студентско удружење „Побратимство“, које окупља све студенте на истовременом књижевном, културном и родољубивом раду [3].

Деловање самог др Ђорђевића, Српског лекарског друштва, као и лекара у Црвеном крсту и Српском ученом друштву, касније Краљевској академији наука, било је вишеструко значајно за развој медицинске струке. Посебно је био значајан нови закон о санитету који је саставио и увео у деловање др Ђорђевић, а који су европски стручњаци оценили као веома напредан светски закон. Треба подсетити да је др Ђорђевић основао и садашње Ново гробље у Београду и изместио дотадашње гробље из центра града, са Ташмајдана.

Када су у питању болничке зграде, у то доба се подиже Главна војна болница на Цветном тргу (Слика 6а, б). Зграду пројектује исти архитекта који је пројектовао и зграду Капетан-Мишиног здања – Чех Јан Неволе. Зграда је била архитектонски лепша од Капетан-Мишиног здања. Нажалост, немамо сачувану ниједну фотографију те зграде [2].

Подигнута је и зграда Варошке болнице, касније преименоване у Општу државну болницу (сада зграда у улици Џорџа Вашингтона 19). У њој је данас Управа СЛД и Музеј српске медицине и под заштитом је државе [2].

Тада ван Београда, данас на Врачару, изграђене су зграде нове Војне болнице, а потом и зграда „Болнице краљице Драге“ за гинеколошко-акушерске потребе, као прва зграда у склопу других зграда нове Опште државне болнице. Потом се граде: Хируршко одељење Опште државне болнице (проф. др Војислав Субботић), Главна просектура (др Едуард Михел), разни павиљони за потребе интерне медицине, зграде у близини Карађорђевог парка, Анатомски институт, Патолошко-анатомски институт и зграда Пропедевтичке клинике (касније) [2, 5].

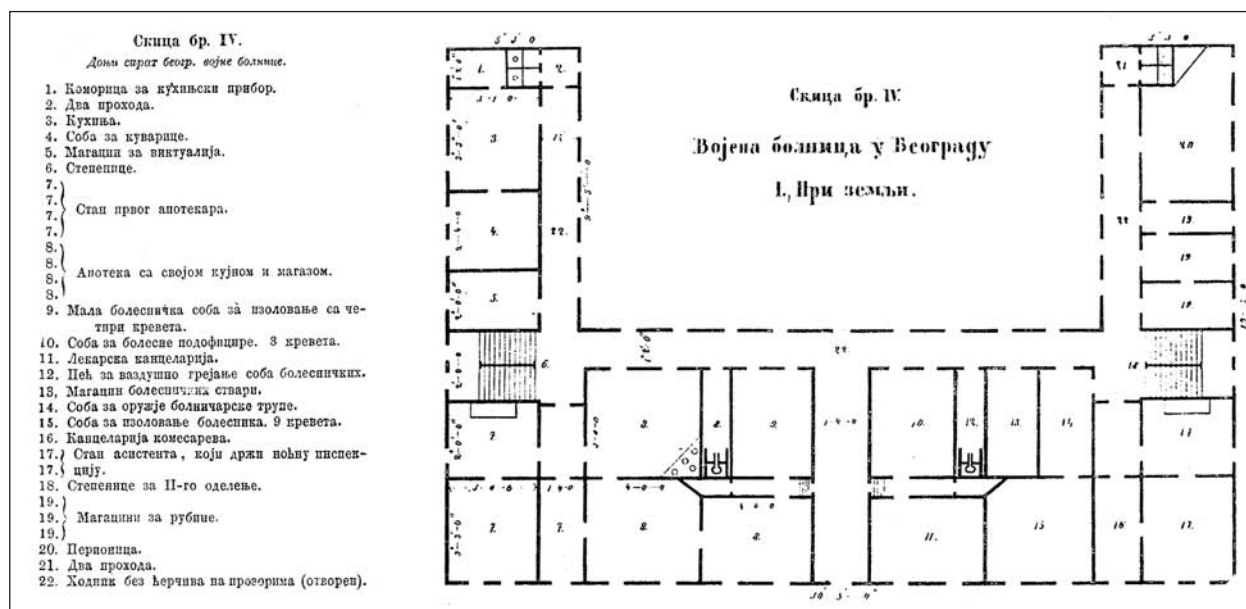
Унапређење санитетске струке било је резултат рада др Ђорђевића и његових савременика лекара, које је довело до реорганизације санитета и изградње нових болница (Слика 7), а, на крају, и подизања и отварања Медицинског факултета Универзитета у Београду, из кога су се касније развили Фармацеутски, Ветеринарске медицине, Дефектолошки и Факултет телесног васпитања, као и Универзитети и одговарајући факултети у Сарајеву, Новом Саду, Нишу, Подгорици, Никшићу, Крагујевцу, Приштини, Тузли, Бањалуци, Српском Сарајеву и Србињу.

* * *

Поред значаја као организацијског облика удруживања лекара, СЛД је имало удела и у организова-

УСТАВ	
СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА	
I.	
О целим друштвеној.	
§. 1.	
Друштво српских лекара, које се основало у Београду, поставља као свој задатак:	
а) Да прати својим радом суверено развојне целокупне медицинске науке и оних грана јестествене науке које су јој помоћнице; да напредује са постепеним развојем лекараства, да се усавршава свуда где његовом искуством, да распростире то искуство писменим и усменим саопштавањима о својим и о туђем искуству, и уједино да се стара и о развоју српске научне терминологије у медицинској науци и њеним јестественачким помоћницама.	
б) Да нарочито ради на статистички болести у земљама у којима српски народ живи, да тражи узроке тим болестима, у погледу су оне у народним и географским особинама, и да проучава сретства којима би се ти узроци најпогодније уклањали.	
II.	
О сретствима за вршење друштвеног задатка.	
§. 2.	
Сретства којима ће се Друштво трудити да свој задатак испуни ово су:	
а) усмена саопштавања (преговори) на састанцима Друштвеним;	
б) покрећемо прибављање књига, часописа и дневних медицинских и савезнијестественачких књижевности, прибављање анатомских и патолошко-анатомских препарата, најзад набављање и најважнијих лекарских инструмената;	
в) књижевна-научни рад Друштва.	
III.	
О саставу друштвеном, каквих има чланова, и шта су њихове права, шта им дужност.	
§. 3.	
Друштво има редовних чланова, дописних и почасних.	
§. 4.	
У редовне чланове бирају се: сви дипломирани лекари који стално живе у Београду.	
§. 5.	
Дописни члан може бити сваки дипломирани лекар који практикује у земљама где српски народ живи, и сваки лекар који је показао интереса за развој медицинске књижевности на српском језику, макар и не практикује, и ма где становао.	
§. 6.	
У почасне чланове бирају се лекари, научници и државници који су заслужили за лекарску науку и њене помоћнице и у општо за унапређење санитетства, без обзира на народност и домотину.	
§. 7.	
Сви чланови бирају се само на годишњим скуповима, и то за свакога треба да се поднесе мотивисан предлог од једног редовног члана, кога бар још двојица потпомажу.	
§. 8.	
Сви својим члановима дају Друштво дипломе о њиховом чланству, које потписује председник и секретар Друштва.	
§. 9.	
Сваки редовни члан има право:	
да буде на свима састанцима и скуповима Друштвеним;	
да чини усмена или писмена саопштавања о свакој год предмету жељи из медицинских наука и њихових помоћница;	
да предлаже што год мисли да ће унапредити Друштво у постизању његове цели:	
да слободно изказује своје мишљење о саопштавањима која се држе у Друштвеним састанцима;	
да гласа при свакој одаци Друштвеној;	
да није од председника објашњава у свакој ствари која се гласи Друштвеним састанцима;	
да предлаже нове чланове;	
да доведе госте у састанке Друштвене који по наређењима његовим може звати приступају (§. 28);	

СЛИКА 5. Прва страна Устава Српског лекарског друштва у Београду, који је објављен у „Српским новинама“.

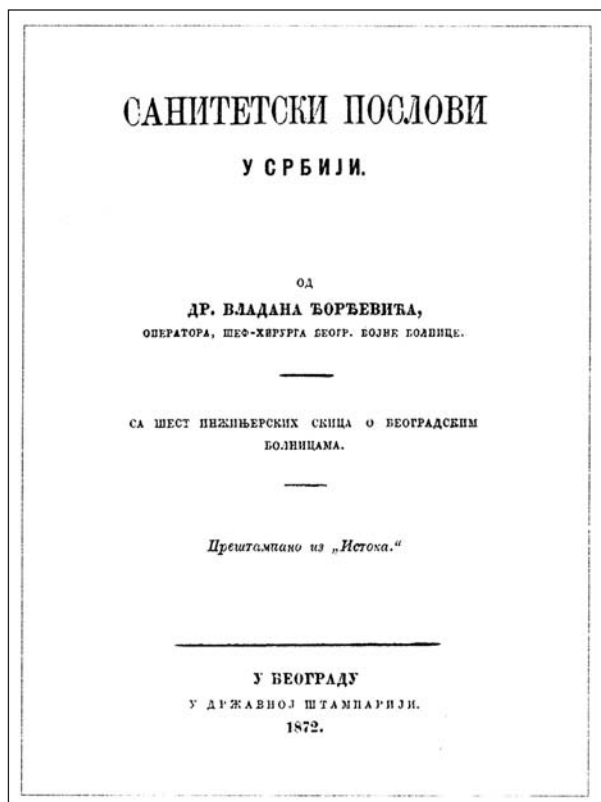


СЛИКА 6а, б. Опис и план доњег спрата Главне војне болнице на Цветном тргу у Београду.

њу штампаног облика своје делатности. Први облик штампаног рада је било објављивање Устава Српског лекарског друштва, о чему је већ било речи [12]. Овде треба поменути како је дошло до избора нових првих чланова СЛД.

На састанку одржаном 29. јуна 1872. године, пошто је члановима раздељен Устав објављен у „Српским новинама“ у Београду, сходно параграфу 7. Устава по посебним предлозима појединих чланова, које потпомажу још по два члана, дебатује се о новим чла-

новима, поред оснивача. Први редовни чланови били су: др Емерих Линденмајер, др Јанко Шафарик, др Карло Белони, др Максим Николић-Мишковићев, др П. Анђелковић, др Станислав Недок, др Херберт Краус, др Ђорђе Натошевић, др Јефимијадес и др Марко Розен, сви из Београда; др Лазар Стефановић из Алексинца; др Лазар Докић из Ужица; др Ђорђе Димитријевић из Крушевца; др Филип Тајсић, др Леонкијевић, др Новаковић из Крагујевца; др Станишевски из Раче; др Новаковић из Аранђеловца; др Казимир Гонсјаровски и др Куфас из Смедерева; др Познер из Паланке; др Антон Гродер и др Пајић из Шапца; др Сава Димитријевић из Пожаревца; др Илија Јовановић из Градишта; др хирургије Х. Хибаум из Петровца; др Черни из Неготина; др Суботик из Кладова; др М. Миловановић из Брзе Паланке; др Стеван Мачај из Зајечара; др Циприс из Смедерева; др хирургије А. Кумер из Књажевца; др Бикл и др Вермински из Ђуприје; др Јашњевски из Свилајнца; др хирургије Слободан Рибникар из Трстеника; др Мило Марковић из Горњег Милановца; др Јосип Добиш и др Ковач-Полнишчеков из Карановца; др Стеван Сибар из Ваљева; др Пиндер из Обреновца; др хирургије А. Боднар из Лознице; др Милосав Павловић и др Лев из Јагодине; др Завишић, др Илија Огњановић, др Радмио Лазаревић, др Бранко Николајевић, др Александар Марковић, др Јован Стејић, др Иван Маринковић и др Илија Милијић из Беча; др Младен Јојкић, др Милан Јовановић, др Лазар Станојевић из Новог Сада; др Миланковић и др Радојичић из Земуна; др Лобмајер и др Јован Мохачанин из Осијека; др Максимовић, др Бранко Стевановић и др Константин Кода из Темишвара; др Љубомир Радивојевић и др Јован Јовановић из Сремских Карловаца; др Ђуришић, др Милош Димитријевић и др Богдановић из Вршца; др Павле Ивановић из Баје; др Јанез Блајвајс из Љубљане; др Милан Дежман из Загреба; др Максимилијан Ото, протомедикус из Моравије; проф. др Ламбел из Варшаве; др Емануел Клајн из Лондона и др Сигфрид Капер из Прага. Де-



СЛИКА 7. Књижица „Санитетски послови у Србији“, коју је 1872. године написао др Владан Ђорђевић.

веторица именованих лекара из Београда изабрани су за редовне чланове, др Марко Розен за почасног члана, а сви остали за дописне чланове СЛД. Остало је да одсутни др Јосиф Панчић предложи још чланове са подручја Троједине краљевине (Хрватске, Далмације и Славоније).

Први редован састанак одржан је 5. августа 1872. године. На њему је почео и стручно-медицински рад СЛД. Др Владан Ђорђевић подноси приказ једног занимљивог медицинског случаја под називом „*Lepra seu Elephantiasis graecorum*”.

Приликом дискусије донесена је такође једна значајна одлука: „Друштво реши да се језгро овог усменог реферата и свију подобних демонстрација које се буду на друштвеним састанцима догађале свагда заводи у записник дотичног састанка” [5].

Суочен с радом на писању записника, како о текућим пословима, тако и о текстовима који су се односили на стручно-медицинску материју која је на састанцима редовно излагана, као и са потребом да се негде објави друштвени Устав, записници са састанака и друге друштвене објаве и вести, др Ђорђевић је дошао на идеју да предложи да Друштво отпочне са издавањем писаних публикација.

На Другом редовном састанку 19. августа 1872. године др Ђорђевић, у својству члана Управе и истовремено друштвеног секретара, предлаже да Друштво изради потпуни пројекат, кога ће се придржавати, у књижевном, тј. писаном, делу свога рада. Предлог је с интересовањем и пажљиво саслушан и прихваћен, а затим је било потребно да се и писано уобличи и детаљно разради. Друштво одлучује да предлагач др Ђорђевић изнесе следећег састанка свој предлог писано израђен.

Не на следећем, Трећем, редовном састанку, коме је председавао др Јосиф Панчић, већ на Четвртм редовном састанку 16. септембра 1872, под председништвом др Аћима Медовића, др Ђорђевић излаже предлог и писано. Предлог је потом објављен у „Српском архиву”, вол. I, св. 1, 1874. године, на странама 17-19 [5].

Редовни члан др Владан Ђорђевић чита свој писани предлог, што је два састанка пре тога усмено учињено. Предлог гласи овако:

„Према одлуци Српског лекарског друштва на Другом састанку, подносим написмено мој предлог који сам усмено учинио истог састанка.

Предлажем да Српско лекарско друштво штампа свака три месеца по једну свеску својега научног рада, и то да се прва свеска наштампа из друштвене касе, јер онда ће друштво, по мом мишљењу, много лакше моћи добити државну субвенцију, указујући на свој рад. Што се самог рада тиче, предлажем да у свакој свесци друштвеног органа, за које предлажем име 'Српски архив за целокупно лекарство', буду два дела.

У првом делу би био самосталан рад српски на лекарским наукама и њеним помоћницима, дакле: 1. Статистички подаци о болестима у Србији и осталим земљама где Срби живе, изведеним из месечних извештаја свију редовних и дописних чланова друштва, који би били удешени по једном формулару за сакупљање статистичких података, што ће га друштво разаслати својим члановима; 2. Самостал-

ни прилози и расправе из разних грана медицине и њених помоћница; 3. Тромесечни преглед најновијих резултата и напретка у медицини уопште; 4. Проучавања и критике наших санитетских одношаја, са предлозима како би требало да се удесе, и критике српских изворних књига, расправа и чланова из нашег научног рада.

У другом делу израдио би се повремено целокупни систем лекарства, јер би сваки број друштвеног органа донео бар по један чланак из сваке лекарске науке. Ти би чланци, израђени као извод и језгро из признатих најбољих стручних дела на страним језицима, били сваки за се целина, а опет би за неколико година саставили збирку списа у којој би била потпуна анатомија, физиологија, патолошка анатомија, општа патологија итд. на српском језику, иако у изводу.

Да би се и прва свеска друштвеног 'Архива' могла издати тако да у њој буде заступљена свака од наговештених грана научног рада, предлажем: да се од стране друштва позову писмено сви научњаци за које друштво држи да би могли учествовати у томе послу, да се изјасне би ли се примили да за наш 'Архив' израђују по коју рубрику, и то под каквим условима и за које време, па чим би се довољно чланака прикупило да се добро испуни једна свеска, одмах да се иста и преда у штампу. Држећи да би тај 'Архив' куповали сви лекари и медицинари српске и хрватске народности, мислим да би једна свеска исплаћивала трошак за другу, те би тако евентуалну државну помоћ друштву могли поделити на хонораре посленицима 'Архива', који би се, наравно, испрва морали обавезати да раде и без хонорара.

Ако друштво усхтедне, ја сам готов да бесплатно израдим сам прву свеску 'Архива' друштвеног, па да тако делом покажем како управо замишљам да би ваљало радити у 'Српском архиву за целокупно лекарство’”[5].

Друштво решава да издаје предложени „Архив”, само не у одређеним роковима – као што предлагач предлаже, у свака три месеца – него преко материјалу. Чим се накупи довољно чланака за једну свеску, одмах да се преда у штампу. Што се програма тиче, Друштво га усваја потпуно, само захтева да се у трећој тачки првог дела изостави реч „тримесечно” и изричито одлучује да за извештаје о савременом напредовању појединих грана медицине и њених помоћница буду ангажовани нарочити посебни референти.

Ово оснивање 1872. године „Српског архива за целокупно лекарство” као органа Српског лекарског друштва, основаног исте године као и Друштво, било је од великог значаја за Србију. Та настојања и остварења су била авангардне природе, када се узме у обзир да су неки други европски народи са далеко дужом медицинском традицијом ова питања решавали такође у ово време [5].

Проф. др Јан Пуркиње у Прагу оснива 10 година пре нас (1862. године) Друштво чешких лекара и његов „Часопис чешких лекара”. Друштво лекара у Бечу је такође основано 1862. године, а свој познати часопис „*Wiener Klinische Wochenschrift*” је покренуло тек 1888. године, 16 година после нас. Познати енглески медицински часопис „*The Practitioner*” су основали лекари у Лондону 1868. године, четири године

пре „Српског архива”. На територији југословенских народа Удружење лијечника Хрватске и Словеније је основано 1874. године, а њихов часопис „Лијечнички вјесник” је почео да излази 1876. године [5].

На истом овом састанку Управе СЛД покренута је прва дискусија о медицинској терминологији, а поводом медицинског случаја који је тада приказао др Владан Ђорђевић. Дискусија је била веома опширна и врло занимљива. Још је била значајнија дискусија на Другом редовном састанку 19. августа 1872. године, када су била приказана два рада, када је одлучено „да се чланови постарају прикупити у народу што више синонима за подобне морфолошке облике” (мислило се на медицинске анатомске и патолошко-анатомске промене).

Дискусија о медицинској терминологији је била веома опширна и значајна на Четвртом редовном састанку 16. септембра 1872. године. Посебно су дискутовали др Казимир Гонсјаровски и др Ахим Медовић. Ове дискусије су као веома значајне обрађене у посебним студијама о неговању наше медицинске терминологије у Српском лекарском друштву и његовом органу, у „Терминолошком семинару” Медицинског факултета и у „Српском архиву”, у посебним рубрикама које су годинама водили проф. др Александар Костић и проф. др Слободан Ђорђевић, а сада се негују у Међудодељењском одбору за медицински језик и терминологију Одељења за медицинске науке и Одељења за српски језик и књижевност САНУ [5].

Библиотека СЛД је образована на Другој редовној седници 19. августа 1872. године, када је одлучено да чланови др Петар Остојић и др Владан Ђорђевић сачине списак медицинских часописа које би Друштво требало да прима и држи, и на Трећем редовном састанку 2. септембра 1872. године, када је предлог подржао проф. др Јосиф Панчић после посете унутрашњости земље, приликом које је увидео од коликог ће значаја бити успостављање Друштвене библиотеке. На овом састанку је постављен и темељ будућег Музеја. Члан др Јосиф Холец поклања Друштву један човечији зачетак у четвртм месецу, којим се поставља основа збирци анатомских препарата, а Друштво одлучује да замоли проф. др Панчића да убудуће овакве препарате чува неко време у свом Јестатственичком кабинету, док се не образује посебан музеј Друштва. Председник др Ахим Медовић том приликом обогаћује библиотеку поклоном од пет својих књига.

Др Владан Ђорђевић не прецењује улогу интелектуалаца лекара у утицају на подизање општег угледа и знања народа, те на Годишњем састанку, првој годишњој скупштини СЛД, у свом извештају о друштвеном раду пише: „Ко год знаде какав је космополитски народић, који састављају лекари свуда у свету, и како је тешко трајашно одушевити се за некакво предузеће, у коме би свака специјалност преовладала; ко год зна какви разнородни елементи састављају лекарско друштво сваке иоле веће вароши, разнородни не само по пореклу и завичају него и по лекарским школама на којима су васпитани, и по начинима свог живота у којима су однеговани, што би се, у неку руку, могло назвати народност духа; ко год зна како практички лекар тако мало господари својим временом, да, на пример, од 800 чланова Лекарског

друштва у Бечу једва 30-40 стиже на редовне састанке; ко год зна како се срдечно воле и братски пазе рифетлије нашег заната свуда у свету, тај ће се са мношвом заједно зарадовати што београдски лекари не само основаше, већ и одржаше Српско лекарско друштво, унаточ свим силним бурама које су претиле уништити га још прве године његовог постанка.” [6].

Друштво је наставило свој рад, јачајући и бројем и квалитетом чланова, постижући значајан утицај на задржану првобитну организацијску основу. Прво време у скромним границама, рад се увеличавао и разгранавао, па су лекари чланови СЛД, као једна добро организована заједница и целина, бирани за чланове Главног санитетског савета, Санитетске управе и других формација које су својим радом регулисале професијски рад лекара и њихове односе (у смислу лекарске коморе), били иницијатори састављања и увођења у живот модерних санитетских закона и утицали на све облике друштвених кретања тог времена, везаних не само за санитетске, већ и за живот и општекултурне проблеме Србије [5].

Значајан проблем у раду санитета Србије представљао је рђав начин прикупљања статистичких података о оболевању и умирању. На Трећем редовном састанку 2. септембра 1872. године др Јован Валента, сматрајући да ће то бити од користи за медицинску струку и науку, предлаже да СЛД изради неопходне статистичке формуларе и разда их свим лекарима, да би се могли редовно сакупљати статистички подаци о болестима, за статистику оболевања и смртности у Србији.

Према усвојеном плану штампања „Архива”, било је предвиђено да се штампају два дела часописа. Предвиђено је да први део има састав и изглед медицинског часописа. „У другом делу израдио би се повремено целокупни систем лекарства (мислило се: обрадиће се све гране медицине), израђени као извод и језгро из признатих најбољих стручних дела на страним језицима, сваки би били за се целина, а опет би за неколико година саставили збирку списка у којој би била потпуна анатомија, општа патологија итд. на српском језику, иако у изводу”.

Тако је постављена основица да „Архив” штампа материју из свих грана медицине, образујући прве књиге за више и високо цивилно и војномедицинско образовање лекара [16].

Тако су се, као одељак други, са садржином медицинских уџбеника, штампали у одвојеним књигама:

- „Општа хируршка патологија и терапија”, проф. др Теодора Билрота, у преводу и преради његовог ђака и асистента, санитетског мајора др Владана Ђорђевића, 1875, на 306 страна и са 67 слика;
- „Прва помоћ рањеном”, др Фридриха Есмарха, у преводу медикана Милана Радовановића, 1876, 46 страна;
- „Рагна хируршка техника”, др Јозефа Ландсбергера, у преводу др Владана Ђорђевића, 1877, 144 стране;
- „(Моје) Белешке из Првог српско-турског рата 1876-1877. године”, Милана Радовановића, 1879, 209 страна и девет цртежа и табела;
- „Белешке (из рата)”, друга књига, Милана Радовановића, 1879, 240 страна, један цртеж;

- „Предохрана од јектике”, др Саве Петровића, 1880, 78 страна;
- „Систем хигијене. Морална хигијена”, др Едуарда Рајха, превео др Јован Данић, 1880, 356 страна;
- „О школским клупама”, др Јарослава Кужеља, 1880, 68 страна;
- „Како ваља неговати болесника у кући и у болници”, проф. др Теодора Билрота, превео и прерадио др Димитрије Герасимовић, 1882, 383 стране;
- „Систем хигијене. Дијетална хигијена”, др Едуарда Рајха, превео др Јован Данић, 1882, 420 страна;
- „Војносанитетска статистика за 1879. годину (лична сазнања)”, др Саве Петровића, 1882, 316 страна и девет графикана;
- „Хигијена. Наука о здрављу”, др Фридриха Еризмана, уз сарадњу др Петенхофера и др Шустера, превео др Лазар Пачу, 1882, 484 стране;
- Међународни конгреси о хигијени у Торину и Женеви (извештај и коментари), приредио др Владан Ђорђевић, 1883, 210 страна;
- „Лековито биље у Србији”, др Саве Петровића, 1883, 472 стране;
- „Главнији радови на Војном санитету у годинама 1881-1882. по прикупљеним белешкама ђенерал-лекара В. Рота и својим”, др Радмија Лазаревића и др В. Рота, 1884, 212 страна;
- „Војносанитетска статистика за годину 1880. са четири колорне таблице”, др Радмија Лазаревића, 1885, 240 страна;
- „Хигијена”, др Лазара Стевановића, 1885, 176 страна;
- „Војносанитетска статистика за годину 1881.”, др Радмија Лазаревића, 1881, 156 страна и шест графикана;
- „Неговање уста и зуба”, др В. Сијерзена, превео др Коста Николић, 1889, 85 страна;
- „Здрава кућа и здрав стан”, др Јосифа Фодора, превео др Лазар Илић, 1890, 166 страна и шест слика;
- „Хигијенско стање и околности у нашој војсци 1884. године”, др Радмија Лазаревића, 1890, 144 стране;
- „Сифилис и брак”, др Алфреда Фурнијеа, превео др Јеврем Жујовић, 1890, 250 страна;
- „Отрови бактерија”, др Николаја Гамалеје, превео др Милан Васић, 1894, 146 страна.

У оквиру другог одељка „Српског архива” објављене су и књиге др Владана Ђорђевића које су постале и остале основа и уџбеници историје наше цивилне и војне медицине:

- „Историја српског војног санитета у Другом српско-турском рату 1877-1878. године”, 1880, 632 стране, 10 цртежа, 19 графикана и 109 табела;
- „Историја српског војног санитета у Бугарско-српском рату 1885-1886. године”, 1886, 564 стране;
- „Историја војносанитетске службе у Првом српско-турском рату (1876-1877)”, 1885, 343 стране.

Две занимљиве одлуке су донесене на Шеснаестом редовном састанку СЛД 25. октобра 1874. годи-

не. Редован члан др Филип Тајсић предлаже да Друштво, поред свог стручног и научног органа, издаје још и лист популарне садржине намењен нарочито хигијени народа. Друштво прихвата тај предлог у начелу и умољава господина предлагача да изради програм за тај недељни хигијенски лист, да осигура сталне сараднике и да предлог изложи на једном од редовних састанака. Др Тајсић се прихвата тог посла.

„Српски архив” је годинама потом уз своје редовне свеске издавао и додатак намењен широкој публици под називом „Народно здравље”. За 19 наредних година, до 1914. године, по 12 свезака годишње, „Народно здравље” је штампано 21 годину.

На Годишњем скупу СЛД 21. септембра 1874. године за новог секретара СЛД изабран је др Лазар Докић, који истовремено преузима и дужност новог уредника „Архива”. На Седмом редовном састанку 8. априла 1879. године др Докић предлаже: „Да се од сада 'Архив' штампа месечно, а да му садржина буде: 1. извештај о радњи СЛД; 2. где је који лекар са службом у Србији; 3. званичне наредбе по струци санитетској; 4. о занимљивим судским случајевима; 5. месечна извешћа војених и цивилних болница; 6. месечни извештај окупних лекара о стању здравља у народу и стоци; 7. извештај трупних лекара о стању здравља у војсци; 8. јављати о редњама ако их где у Србији има и саопштавати мере које су наређене ради предупређења; 9. извештај општинских лекара; 10. чланци оригинални по струци медицинској и хигијенској; 11. извод из страних књига и новина; 12. које су нове књиге изашле у струци санитетској; 13. о медицинској терминологији, према предлогу др Јована Јовановића Змаја.”

Предлог се усвојио, а, с обзиром на обим посла, Друштво решава да редован члан др Јован Данић буде помоћник др Докићу. Од Деветог редовног састанка 10. маја 1880. године за помоћ др Данићу у уредничком послу одређена је др Драга Љочић, прва жена лекар на том послу. Тада је, после опсежне дискусије, одлучено да се за новог уредника „Архива” изабере др Милан Јовановић Батут, а да му сарадници буду др Војислав Субботић, др Живота Јанковић, др Јован Жујовић, др Ђорђе Јовановић, др Милан Васић, др Едуард Михел, др Михаило Марковић, др Светозар Атанасијевић, др Петар Стејић, др Павле Поповић, др Милан Радовановић и др Казимир Гонсјаровски.

Изгледа, међутим, да је др Милан Јовановић Батут преценио своје снаге. Он 1895. године издаје под својим уредништвом нову свеску „Архива” и обележава је са „Прва година, број 1”. И тако он издаје 12 бројева и 24 свеске. Уредник је, свакако, био наишао на тешкоће, јер испод заглавља свеске број 5 за следећу 1896. годину пише: „Досадашњи уредник др Милан Јовановић Батут дао је оставку на уређивање 'Српског архива' и 'Народног здравља', а СЛД је изабрало за новог уредника др Јована Данића”.

Од 1906. године председник Управе СЛД је истакнути хирург др Војислав Субботић. „То је био први председник који је, по угледу на Запад, изашао са својим програмом и себе кандидовао за председника. Он је реорганизовао рад СЛД, па се то огледало на квалитет и разноврсност радова у Архиву.” Између

осталог, др Субботић 1907. године организује Први састанак српских хирурга са великим успехом, а потом 1911. године Први југословенски састанак за операциону медицину уз учешће бројних хирурга са целе јужнословенске територије.

За време балканских ратова 1912-1913. године, а потом и у току Првог светског рата, прекида се са издавањем „Архива”. У тим ратовима лекарске жртве су биле огромне и број лекара је преполовљен: погинуло је и умрло 154 наша лекара, 27 медицинара, 25 страних лекара који су нам притекли у помоћ и 11 заробљених лекара. „Архив” не излази ни у току Другог светског рата.

Др Војислав М. Суботић Млађи је 1923. године издао „Педесетогодишњу историју СЛД (1872-1922)”, у којој се осврнуо на пређени пут СЛД, а исте године је под његовим уредништвом издат и „Поменик”, са именима свих погинулих и помрлих лекара и медицинара у протеклим ратовима [13, 14].

Важан моменат за историју СЛД била је изградња Дома лекара у Београду. Др Стеван Милосављевић, који је умро је 1879. године, све што је имао оставио је СЛД, да сазида свој дом, чијем је Фонду његова сестра Београђанка Савка Панић поклонила велики плац на углу Бранкове и улице Зелени венац 1-3. Великим залагањем београдских лекара 5. маја 1932. године обављено је свечано завршење радова и отварање Дома. Председник Управе СЛД прим. др Милан Петровић, педијатар, који је као посленик на завршетку изградње дошао у беспарицу, наговорио је више београдских лекара да своје куће и имања ставе под хипотеку да би се узели кредити за завршетак зидања зграде. Дом је био намењен, у првом реду, за седиште СЛД, а затим да се у њему организује хотелско-угоститељска брига за лекаре који би службено или приватно долазили у Београд. У центру зграде била је изграђена свечана сала, можда и најлепша у Београду, за састанке, свечаности и конгресе лекара, као и потребе бројних секција. По завршетку Другог светског рата, власти су незаконито извршиле национализацију зграде, што траје и сада. У зграду су се, по дозволи надлежних градских служби, уселили приватни (подобни) станари, трговачке радње и једно угоститељско предузеће. Салу је једно време као храм користила једна верска секта, а сада је у њој тзв. авангардна драмска трупа [5].

Треба поменути да је СЛД 1952. године за своје потребе купило штампарију. Штампарија СЛД је била веома корисна, јер су се у њој, поред друштвеног органа „Српског архива”, штампала и друга друштвена издања, која су од продаје придоносила Друштву (лекарска уверења, разни обрасци за здравствене и социјалне службе и друго). Штампане су и приватне визит-карте, рецепти и друго. Године 1958, у духу политичких збивања, Управа СЛД је радницима колектива поклонила штампарију без икаквих обавеза према СЛД. Убрзо после овог нови власници су штампарију продали једном издавачком предузећу [6].

Председништво СЛД је скоро редовно на годишњицу оснивања Друштва организовало свечане састанке и издавало пригодне публикације. Тако је 1972. године издата обилна „Споменица СЛД, 1872-1972”, великог формата, на посебној хартији,

са бројним радовима и сликама из богате историје СЛД, под уредништвом генерала проф. др Владимира Станојевића и сарадника [2]. Чланови СЛД су као сарадници Медицинског факултета Универзитета у Београду 1970. године издали спомен-књигу „Педесет година Медицинског факултета Универзитета у Београду” са бројним радовима и сликама. Тада су основани Дан школе, научни часопис „Медицинска истраживања” и Симпозијум „Стремљена и новине у медицини”, који се редовно сваке године одржавају, приказујући разне теме и успехе разних факултетских института и клиника.

Председништво приликом прослава годишњица рада одређује и награде СЛД за рад и животни успех лекара чланова. Истина је да су ове награде, нажалост, често одређиване политичком подобношћу, па су их добијали чак и нечланови СЛД или они који у раду СЛД ничим нису придонели. Таква основа за награђивање, међутим, није измењена.

Приликом прославе сто година постојања СЛД, током читаве 1972. године су излазиле свеске са посебно дизајнираним корицама [5]. У току те године изашао је један број свезака посвећен историји СЛД. Тако је свеска 4-5. посвећена историји СЛД и историји његовог часописа „Српски архив за целокупно лекарство”, са бројним цитатима, сликама и архивским копијама. Ту је, између осталог, и збирка слика оснивача СЛД 1872. године и копија молбе министру унутрашњих дела да се дозволи оснивање СЛД са потписима свих чланова оснивача, као и слике низа функционера СЛД. У свесци 1. из те године налази се рад Владимира Станојевића „Оснивач СЛД и Српског архива др Владан Ђорђевић” (Слика 8). У



СЛИКА 8. Др Владан Ђорђевић у старијим данима.

свесци 2. је рад „Књиге и монографије које је издао Српски архив у времену од оснивања 1872. до 1895. године”. У свесци 3. рад „Уредници и чланови Уредничког одбора Српског архива од оснивања до данас”, а у свесци 12. штампан је Записник о одржавању прославе стогодишњице СЛД 1972. године [5].

На проучавању историје санитета, лекарских друштава, медицине, фармације, ветеринарске медицине и сродних струка делују: Савез научних друштава за историју здравствене културе Југославије – Србије и Црне Горе у Београду, Научно друштво за историју здравствене културе Србије у Београду и Научно друштво за историју здравствене културе Војводине у Новом Саду. Они издају познате часописе “*Acta historiae medicinae pharmaciae medicinae veterinariae*”, „Архив за историју здравствене културе Србије”, „Народна здравствена култура у Србији” и бројне монографије посвећене историји наше здравствене културе.

При Српском лекарском друштву у Београду делује Секција за историју медицине, која присно сарађује са Музејом српске медицине (у згради СЛД у Београду), Музејом српске фармације (у згради Фармацеутског факултета у Београду), Музејом ветеринарске медицине (у згради Факултета ветеринарске медицине у Београду) и Музејом српског спорта (у згради Факултета за телесно васпитање у Београду).

Историчари наше здравствене културе, преко своје Националне делегације за Југославију – Србију и Црну Гору, сарађују са познатим Међународним друштвом за историју медицине (ИСХМ) у Паризу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Živojinović D. Prilike u Beogradskom pašaluku i početak Prvog srpskog ustanka 1790-1804. godine. Beograd: Bratstvo; 2004. VIII, p.9-16.
2. Stanojević V, i sar. Spomenica. Beograd: SLD; 1972.
3. Božić I. Postanak i razvoj Univerziteta u Beogradu. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1988.
4. Univerzitet u Beogradu 1838-1988. Zbornik radova. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 1988.
5. Đorđević S. Iz istorije osnivanja i razvoja Srpskog lekarskog društva u Beogradu i njegovog organa Srpskog arhiva za celokupno lekarstvo 1872-1972. Srp Arh Celok Lek 1972; 100(4-5).
6. Đorđević S. Sto godina SLD i Srpskog arhiva. Arhiv za istoriju zdravstvene kulture Srbije 1971; 1(1).
7. Stanojević V. Osamdesetogodišnjica SLD 1872-1952. Srp Arh Celok Lek 1952; 80(5-6).
8. Jeremić R. Bibliografija srpske zdravstvene književnosti 1757-1918. Beograd: SLD; 1947.
9. Bibliografija Srpskog arhiva I (1918-1941). Beograd: SLD; 1948.
10. Bibliografija Srpskog arhiva II (1946-1961). Beograd: SLD; 1963.
11. Todorović K. Sedamdesetpetogodišnica SLD 1872-1947. Srp Arh Celok Lek 1947; 45(9).
12. Srpske novine. Beograd 1872; 39, 88, 520 od 25. 7.
13. Subotić MV. Pedesetogodišnja istorija SLD 1872-1922. Beograd: SLD; 1923.
14. Subotić MV. Pomenik poginulih i pomrlih lekara u ratovima 1912-1918. i redovnih, dopisnih, počasnih članova, osnivača, dobrotvora i zadužbinara 1872-1922. Beograd: SLD; 1923.
15. Stanojević V. Osamdesetogodišnjica Srpskog arhiva 1872-1952. Srp Arh Celok Lek 1952; 80(5-6).
16. Đorđević S. Udeo Srpskog arhiva u nastajanju i štampanju prvih knjiga za više medicinsko obrazovanje u Srbiji. Srp Arh Celok Lek 1958; 86(9); Srp Arh Celok Lek 1972; 100 (2).
17. Đorđević S. Osvrt i kritički stav dr Vladana Đorđevića na rad Glavne vojne bolnice na Cvetnom trgu u Beogradu.

* Рукопис је достављен Уредништву 21. 2. 2005. године.

ПРВИ ПЕДИЈАТРИ У СРБИЈИ

Владимир ПЕШИЋ¹, Будимир ПАВЛОВИЋ¹, Јелена ЈОВАНОВИЋ-СИМИЋ²

¹Музеј српске медицине, Српско лекарско друштво, Београд; ²Средња медицинска школа, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Утемељивачи савремене педијатрије у Србији били су др Платон Папакостопулос (1864–1915), др Миленко Матерни (1875–1929), др Милан Петровић (1886–1963), др Надежда Станојевић (1887–1979) и др Ђура Јовановић (1892–1977). Они су основали и водили прве педијатријске установе: болничка одељења за децу, саветовалишта за мајке и децу и деље диспанзере у Београду и Новом Саду. Они су такође били оснивачи Секције за децу Српског лекарског друштва, а објавили су и већи број стручних и популарних радова из педијатрије.

Кључне речи: Србија, први педијатри

УВОД

Педијатрија је као посебна грана медицине поникла у Европи у 19. веку, издвојивши се из интерне медицине. Прва самостална катедра педијатрије основана је у Берлину 1872. године, а затим у Паризу 1879. године [1]. Иако је већ у то доба у многим европским земљама било различитих установа за здравствену заштиту деце, као и лекара који су се бавили лечењем деце, почетак савремене педијатрије везује се за 19. век и омогућен је развојем физиологије, микробиологије, биохемије и имунологије.

У Србији је почетак савремене педијатрије обележен почетком рада првих педијатара специјалиста. То су били: др Платон Папакостопулос (1864–1915), др Миленко Матерни (1875–1929), др Милан Петровић (1886–1963), др Надежда Станојевић (1887–1978) и др Ђура Јовановић (1892–1977).

ДР ПЛАТОН ПАПАКОСТОПУЛОС (1864–1915): ПРВИ ПЕДИЈАТАР У СРБИЈИ

Др Платон Папакостопулос (Слика 1) је био први педијатар специјалиста у Србији. Његов отац др Панајот Папакостопулос такође је био лекар и један од оснивача Српског лекарског друштва [2].

Платон је рођен 4. септембра 1864. године у Београду, где је завршио основну школу и гимназију. Медицину је студирао у Бечу, а за доктора целокупног лекарства промовисан је 19. новембра 1892. године. По повратку у Србију, већ следеће године је постављен за среског лекара у Обреновцу, где је радио до 1897. године, када му је одобрена специјализација из педијатрије [3]. Специјализирао је на Дечјој клиници у Бечу, код професора Видерхафера и Ешериха [4]. У Србију се вратио 1899. године и био је постављен за вршиоца дужности шефа новооснованог одељења за деље болести у Општој државној болници у Београду у Видинској улици (сада улица Џорџа Вашингтона 19). На место шефа Дечјег одељења, које је одговарало рангу места окружног физикуса, постављен је указом 1900. године. По пресељењу Дечјег одељења у новоизграђену Државну болницу на Врачару 1907. године др Папакостопулос наставља да ру-

ководи Одељењем до почетка Првог светског рата. Поред рада у болници, обављао је и приватну лекарску праксу и активно учествовао у раду Српског лекарског друштва. Био је један од иницијатора оснивања Фонда за помоћ сиромашним породицама умрлих лекара [5]. У току свог рада стално се стручно усавршавао у бројним педијатријским установама у Европи (Беч, Париз, Дрезден и др.). Објавио је четрнаест стручних радова у часопису „Српски архив за целокупно лекарство”, а на Првом конгресу српских лекара и природњака, који је одржан у Београду 1904. године, учествовао је са рефератом „Терапија шарлаха Мозеровим серумом” [6].

Као санитетски мајор српске војске учествовао је у балканским ратовима и у Првом светском рату. Умро је на дужности управника Војне болнице у Ђевђелији од пегавог тифуса 19. фебруара 1915. године [7-9].



СЛИКА 1. Др Платон Папакостопулос (1864–1915)

**ДР МИЛЕНКО МАТЕРНИ (1875–1929):
ОСНИВАЧ И ПРВИ ПРЕДСЕДНИК
СЕКЦИЈЕ ЗА ДЕЧЈУ МЕДИЦИНУ СЛД**

Др Миленко Матерни (Слика 2) је рођен 16. новембра 1875. године у скромној породици Карла и Јелене. Матерни су, вероватно, дошли из Чешке, али о томе нема поузданих података.

Миленко је гимназију завршио у Нишу 1894. године. Исте године је отишао на студије медицине у Беч, а промовисан је за доктора медицине 1900. године [10]. По повратку у Србију одслужио је војни рок у Нишу, у болничкој чети, 1900–1901. године, након чега је поднео молбу за обављање приватне праксе у Београду. У периоду од октобра 1902. до марта 1903. године специјализирао је педијатрију на Дечјој клиници у Берлину код професора Бегинског, а од марта 1903. до марта 1904. усавршавао се у *Hopital des enfants malades* у Паризу, код професора Комбеа и Марфана. По завршеној специјализацији вратио се у Београд и до Првог светског рата радио као општински лекар.

Године 1904. објавио је књигу „Мајка и одојче”, која је у јавности изазвала велико интересовање [11]. Исте године је учествовао у раду Првог конгреса српских лекара и природњака, где је изложио свој рад „О дијагнози и серотерапији дифтерије” [6]. Активно је учествовао у раду Српског лекарског друштва и био биран за члана Суда части СЛД.

У току балканских ратова био је лекар завојшта, а затим командир Друге помоћне болнице Дунавске дивизије. У току Првог светског рата постављан је на разне дужности, да би на крају рата био шеф Унутрашњег одељења Болнице „Престолонаследник Александар” у Солуну [10].



СЛИКА 2. Др Миленко Матерни (1875–1929)

По завршетку Првог светског рата и после смрти др Платона Папакостопулоса, др Миленко Матерни је био једини педијатар у Србији. После демобилизације 15. новембра 1919. године постављен је за шефа Дечјег и Инфективног одељења Опште државне болнице у Београду и на овој дужности остао до краја живота [16].

Поред рада у Општој државној болници, др Матерни је једно време радио и у Енглеско-српској дечјој болници у Београду, а имао је и своју приватну лекарску ординацију. Године 1923. именован је за лекара „Новорођеног наследника престола у двору”. Уживао је велики углед међу грађанима. Највећа заслуга др Матерног је оснивање Секције за дечју медицину СЛД 16. децембра 1925. године, што је окупило све педијатре и лекаре заинтересоване за педијатрију. Др Матерни је био председник Секције до краја живота [12].

Захваљујући упорном залагању др Матерног, Дечје одељење је пресељено из барака (у којима је до тада било смештено) у лепу зграду на Врачару (касније Дечје одељење Клинике за оториноларингологију). Ово одељење, са 50 дечјих постеља и пратећим службама, било је уређено по угледу на дечја одељења у великим европским градовима и било је најлепше одељење Опште државне болнице [13].

Неколико година пред смрт здравље др Матерног је почело да слаби, али се он увек по опоравку враћао на дужност. Умро је релативно млад, у 54. години, 26. маја 1929. године [14].

За заслуге у ратовима и у послератном периоду одликован је Одреном Светог Саве IV и III реда, Златним и сребрним медаљама за ревносну службу, Крстом милосрђа и Албанском споменицом [12].

**ДР МИЛАН ПЕТРОВИЋ (1886–1963):
ПРВИ ПОЧАСНИ ПРЕДСЕДНИК
ПЕДИЈАТРИЈСКЕ СЕКЦИЈЕ СЛД**

Др Милан Петровић (Слика 3) је рођен у Нишу 15. маја 1886. године, у трговачкој породици, као девето дете родитеља Димитрија и Васке [15]. Основну школу и гимназију завршио је у Нишу као одличан ученик и активан члан литерарне дружине „Његош” [16].

Студије медицине је отпочео у Бечу 1904. године, али је већ после првог ригорозума отишао у Париз, да би боље научио француски језик, упознао француску културу и слушао предавања на Медицинском факултету. Диплому доктора медицине стекао је у Бечу 13. децембра 1909. године [3].

По повратку у Ниш др Милан Петровић је одслужио војну обавезу и јуна 1910. године положио испит за резервног санитетског поручника. Године 1911. радио је као бродски лекар на прекоокеанском броду, којим је обишао многе крајеве света. Након повратка у Србију 1912. године постављен је за општинског, а затим за среског лекара у Нишу [15].

На почетку Првог балканског рата др Милан Петровић је постављен за командира Првог санитетског вода и на тој дужности је остао до повлачења наше војске преко Албаније 1915. године [15]. По завр-



СЛИКА 3. Др Милан Петровић (1886–1963)

шетку Првог светског рата др Петровић прелази из Ниша у Београд, где је постављен за секундарног лекара Дечјег одељења Опште државне болнице којим је управљао др Миленко Матерни. Поред свог редовног посла у болници, др Петровић је у периоду од 1921. до 1929. године радио и као педијатар у Француском диспансеру за одојчад „Кап млека“, који је основао и водио др Габриел Гарније [15].

После смрти др Матерног, др Милан Петровић је 20. јуна 1929. године постављен за шефа Дечјег одељења Опште државне болнице и на тој дужности је остао до 1947. године, када је оно расформирано. Од 1947. до 1951. године, када је пензионисан, био је шеф Дечјег одељења Градске болнице у Земуну [3].

Др Милан Петровић се посебно бавио исхраном одојчади и мале деце, туберкулозом и сифилисом код деце и здравственим просвећивањем. Објавио је више од педесет стручних радова у „Српском архиву за целокупно лекарство“ и другим домаћим и страним медицинским часописима. Одлично познавање пет светских језика омогућило му је да редовно прати новине из медицине и педијатрије и да се стално усавршава [17].

Рад у Српском лекарском друштву био је друга главна делатност др Петровића. Био је главни уредник „Српског архива“ од 1929. до 1933. године и члан Задужбинског одбора СЛД. Веома је заслужан за подизање Лекарског дома на Зеленом венцу. Дуги низ година био је председник Педијатријске секције (1929–1939), а после избора нове управе изабран је за почасног председника. Српским лекарским друштвом је управљао од 1939. до 1946. године, након чега је био на челу Надзорног одбора. Осим у СЛД, био је активан и у другим струковним удружењима као што су Југословенска унија за заштиту деце, Југословенско лекарско друштво, Унија за борбу против туберкулозе и др. Врло је заслужан за оснивање Школе на ваздуху.

За свој рад др Милан Петровић је добио бројна одликовања, међу којима су Орден Светог Саве, Орден белог орла, Орден Југословенске круне, Златна медаља за ревносну службу и друга [18].

Др Милан Петровић је умро 22. октобра 1963. године у Београду.

ДР НАДЕЖДА СТАНОЈЕВИЋ (1887–1978): ПРВА ЖЕНА ПЕДИЈАТАР У СРБИЈИ

Др Надежда Станојевић (Слика 4) је рођена 9. августа 1887. године. Потиче из угледне пиротске породице а сестра је генерала др Владимира Станојевића, нашег познатог историчара медицине.

После школовања у Пироту и Београду, обоје су отишли на студије медицине у Петроград, у Русију, 1905. године. Надежда се уписала на Петербуршки женски медицински институт, где је дипломирала 17. јануара 1912. године [19, 20].

Када се вратила у Србију најпре је обављала лекарски стаж на Интерном одељењу Опште државне болнице у Београду, а већ у јесен 1912, на почетку Првог балканског рата, постављена је за управника Резервне болнице у Пироту. Крајем 1913. вратила се у Београд и наставила да ради у болници, али не задуго, јер је наредне године букнуо Први светски рат и др Станојевић је поново распоређена на дужност управника војних болница, прво у Ужицу, затим у Ваљеву и Чачку. Лечећи рањене и болесне војнике, у пролеће 1915. године и сама је оболела од пегавог тифуса. По опоравку, за време окупације до краја рата радила је као шеф Интерног одељења Опште државне болнице [21].



СЛИКА 4. Др Надежда Станојевић (1887–1979)

Одмах по завршетку Првог светског рата, јануара 1919. године др Надежда Станојевић одлази на специјализацију педијатрије у Француску, где остаје скоро две године. Специјализацију је обавила у Паризу, у *Hopital des enfants malades*, код професора Марфана, чувеног европског педијатра. Крајем 1920. године, када се вратила у Београд, почела је са радом у Француском диспансеру за одојчад „Кап млека” [19].

На предлог др Андрије Штампара из Министарства народног здравља, др Станојевић је написала и објавила детаљан извештај о свом раду у Паризу под насловом „Борба са дечјом смртношћу у Француској”, у коме описује организацију здравствене заштите деце у Француској и указује на мере које би требало предузети да би се смањила врло висока смртност деце у нашој земљи [22]. Користећи стечено знање и искуство из Париза, а уз помоћ др Јована Јовановића, шефа Акушерског одељења Опште државне болнице, др Станојевић оснива прво саветовалиште за мајке 1921. године, које је касније прerasло у диспансер [23].

Године 1923. др Станојевић је објавила књигу „Нега одојчета”, у којој је на популаран и савремен начин, заснован на научним основама, обрадила проблеме неге и исхране новорођенчета и одојчета, као и најчешће болести у овом узрасту. Књига је доживела и друго издање 1924. године [24].

На Акушерском одељењу Опште државне болнице др Надежда Станојевић је 1927. године прва у нашој земљи почела да примењује BCG вакцину против туберкулозе код новорођене деце [25].

У периоду од 1924. до 1941. године радила је у Саветовалишту, а затим у Диспансеру за мајку и одојче, чији је оснивач било Друштво „Српска мајка”.

За време Другог светског рата др Надежда Станојевић је привремено престала са радом, до ослобођења, када је постављена за управника Дечје болнице Материнског удружења. Ову дужност је вршила пет година, од 1945. до 1950, након чега је радила као педијатар у истој установи до 1953. године, када је пензионисана [26].

Своје стручне радове објављивала је у часопису „Српски архив”, а већи број популарних чланака о нези деце у листу „Здравље”.

Одликована је Орденом Светог Саве V и IV реда и Орденом заслуга за народ са сребрним венцем [19].

Др Надежда Станојевић је умрла 17. јануара 1978. године. У сећањима савременика остале су њене главне карактерне црте: пожртвованост и скромност.

ДР ЂУРА ЈОВАНОВИЋ (1892–1977): ОСНИВАЧ ПЕДИЈАТРИЈЕ У ВОЈВОДИНИ

Иако др Ђура Јовановић (Слика 5) није био први педијатар који је започео свој рад у Војводини, он се може сматрати оснивачем педијатрије у овој покрајини јер је дао највећи допринос организацији здравствене заштите деце. Наиме, први педијатар је био др Јулије Волф (1887–1954), који је студирао медицину и специјализирао педијатрију у Будимпешти до 1912. године, након чега је радио као педијатар у својој приватној ординацији у Суботици. После Другог

светског рата вршио је дужност шефа новооснованог дечјег одељења суботичке болнице [27].

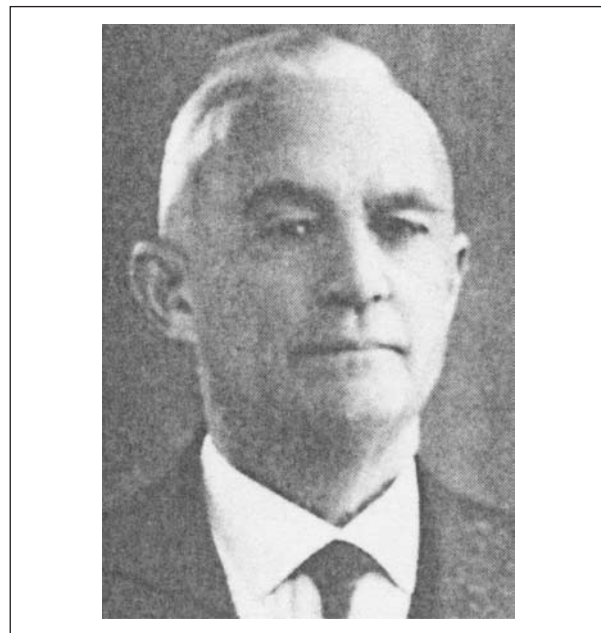
Др Ђура Јовановић је рођен у Ердевику 4. маја 1892. године. Гимназију је учио у Сремским Карловцима и Новом Саду, где је матурирао 1911. године. Исте године је отишао у Будимпешту на студије медицине као стипендиста Текелијанума. У току Првог светског рата прекинуо је студије, а наставио их је после рата у Клужу, где је промовисан за доктора медицине 1919. године [28].

Једногодишњи лекарски стаж је провео у суботичкој болници, а до одласка на специјализацију 1920. године био је кратко време управник Дома за напуштену децу „Колевка” у истом граду. Педијатрију је специјализирао на Дечјој клиници у Берлину, код професора Чернија. У Нови Сад се вратио 1922. године и одмах је постављен за шефа Дечјег диспанзера, који је убрзо прерастао у Завод за здравствену заштиту мајке и детета [29].

Између два светска рата др Јовановић се првенствено бавио превентивном педијатријом а његов главни задатак је био сузбијање велике смртности одојчади у Војводини. Интересантно је да се др Јовановић залагао за укидање домова за незбринуту децу и за њихов смештај у хранитељске породице, пре свега на селу. У оквиру превентивног рада др Јовановић је организовао курсеве за дечје неговатељице, као и часове здравственог просвећивања за учитељице по школама.

После Другог светског рата др Ђура Јовановић више пажње посвећује развоју болничке службе, а резултат његових залагања је изградња нове зграде Дечје болнице, која је у време отварања 1955. године располагала са 110 постеља. Као управник Дечје болнице др Јовановић је до одласка у пензију 1963. године успео да прошири болницу доградњом дечје амбуланте и новог крила зграде у које су смештени Рендген-одељење и Хируршко одељење.

Др Ђура Јовановић је од свог доласка у Нови Сад врло активно учествовао у раду СЛД, а био је и дуго-



СЛИКА 5. Др Ђура Јовановић (1892–1977)

годишњи председник Педијатријске секције Војводине. Учествовао је на бројним конгресима и стручним састанцима у земљи и иностранству, а своје стручне радове објављивао је у „Српском архиву” и другим часописима. Аутор је многих публикација, међу којима су „Правилник о заштити напуштене деце” (1930), „Дечје колоније у Дунавској бановини” (1936), „О великој смртности одојчади у Војводини” (1948), „Проблеми модерне дечје болнице” (1955).

Др Јовановић је обављао и приватну педијатријску праксу у Новом Саду и био познат и уважаван као добар дијагностичар и савестан лекар.

Умро је у Новом Саду 20. марта 1977. године.

ЗАКЉУЧАК

На крају треба истаћи да су први педијатри у Србији живели и радили у бурним и тешким годинама наше новије историје. И поред тога, они су успели да организују и оспособе за рад прве установе за здравствену заштиту деце, да оснују Секцију за дечју медицину (Педијатријску секцију) Српског лекарског друштва, да објаве велики број стручних и популарних радова из педијатрије и едукују млађе лекаре и неговатељице. Њихов рад заслужује дубоко поштовање и даља проучавања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanojević V. Istorija medicine. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1953.
2. Papadrianos I. Der Griechische Gelehrte Panagiotis Papakostopoulos und die Serben (1820-1879). In: Greek-Serbian Cooperation 1830-1908. Beograd: Institute for Balkan studies, SANU; 1982. p.117-23.
3. Stanojević V. Likovi i dela istaknutih lekara od osnivanja Srpskog lekarskog društva do danas. U: Srpsko lekarsko društvo – Spomenica 1872-1972. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1972. p.159-234.
4. Registar protokola MUD – Sanitetsko odeljenje od 1890. do 1911. Beograd: Arhiv Srbije.

5. Subotić MV. Pedesetogodišnja istorija Srpskog lekarskog društva. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1922.
6. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka. Knjiga prva. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1905.
7. Subotić MV. Pomenik palih i pomrlih lekara i medicinara u ratovima 1912-1918. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1922. p.83-4.
8. Dosije lekara: F-123, br. 38 – Dr Platon Papakostupulos. Beograd: Arhiv Srbije.
9. Privatna arhiva porodice Papakostopulos i Barjaktarović; Beograd.
10. Dosije lekara: F-91, br. 3 – dr Milenko Materni. Beograd: Arhiv Srbije.
11. Materni M. Majka i odojče – za mlade matere. Beograd; 1904.
12. Zapisnik I red. sastanka Sekcije SLD za dečju medicinu održanog 16. XII 1926. Srp Arh Celok Lek 1926; 28(7):373-4.
13. Šević A. Dr Milenko Materni. Politika, 27. maj 1929.
14. Nikolić A. Dr Milenko Materni – In memoriam. Dosije dr M. Maternog. Muzej SLD, Beograd.
15. Petrović M. Autobiografija. Arhiva porodice Petrović.
16. Petković MR. Prva niška gimnazija 1878-1968. Niš: Gimnazija „Stevan Sremac”; 1972.
17. Tomić J. Primarius dr Milan Petrović – život i delo [rukopis]. Arhiva porodice Petrović.
18. Petrović D. Dr Milan Petrović – moj otac [rukopis]. Arhiva porodice Petrović.
19. Gavrilović SV. Dr Nadežda Stanojević – prva žena specijalista pedijatar u nas. Srp Arh Celok Lek 1975; 103(4):335-40.
20. Stanojević V. Autobiografija. Acta historiae med stom vet 1978; 18(2):15-24.
21. Lazović-Milošević I. Prva Srпкиnja specijalista pedijatar dr Nadežda Stanojević. Arhiv za istoriju zdravstvene kulture Srbije 1991; 20(1-2):107-16.
22. Stanojević N. Borba sa dečjom smrtnošću u Francuskoj. Glasnik Ministarstva narodnog zdravlja Kraljevine SHS 1920; 7:271-80.
23. Zdravlje i socijalna politika u Beogradu za 1935 i 1936. godinu. Biblioteka Direkcije za socijalno i zdravstveno osiguranje opštine beogradske. Beograd, 1937. str. 313-8.
24. Stanojević N. Nega odojčeta. Beograd: Biblioteka „Zdravlje”; 1923.
25. Stanojević N. O vakcinacijama po Calmette-u na Akušerskom odeljenju Državne bolnice. Srp Arh Celok Lek 1928; 30(22):974-85.
26. Dosije lekara: F-158, br. 17 – dr Nadežda Stanojević. Beograd: Arhiv Srbije.
27. Svoboda A. Dečje odeljenje u Subotici. U: Spomenica zdravstvene zaštite dece Vojvodine 1872-1922-1972. Novi Sad; 1973. str. 46.
28. Sel D. Jovanović dr Đura. Enciklopedija Novog Sada. Novi Sad; 1998. sv. 10, str. 59-60.
29. Jovanović D. Pedijatrijska služba u Novom Sadu u proteklih pedeset godina. U: Spomenica zdravstvene zaštite dece Vojvodine 1872-1922-1972. Novi Sad; 1973. str. 24-7.

THE FIRST PEDIATRICIANS IN SERBIA

Vladimir PEŠIĆ, Budimir PAVLOVIĆ, Jelena JOVANOVIĆ-SIMIĆ
Museum of Serbian Medicine, Serbian Medical Association, Belgrade

ABSTRACT

Dr. Platon Papakostopoulos (1864–1915), Dr. Milenko Materni (1875–1929), Dr. Milan Petrović (1886–1963), Dr. Nadežda Stanojević (1887–1979) and Dr. Đura Jovanović (1892–1977) were founders of modern pediatrics in Serbia. They established and managed the first pediatric institutions: Hospital pediatric departments, Mother and Child Health Care Consultations and Child welfare clinics in Belgrade and Novi Sad. They also established Pediatric Section of the Serbian Medical Association

and published numerous scientific and popular articles in pediatrics.

Key words: Serbia, first pediatricians

Vladimir PEŠIĆ
Maršala Birjuzova 46, 11000 Beograd
Tel: 011 635 237

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 11. 2004. године.

ДР ЛАЗА К. ЛАЗАРЕВИЋ – КЊИЖЕВНИК И ЛЕКАР (1851–1890)

Александар ЛЕШИЋ, Марко БУМБАШИРЕВИЋ

Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Др Лаза К. Лазаревић (1851–1890) је за 11 година лекарског и књижевног рада оставио видан траг у српској медицини и књижевности. Лаза К. Лазаревић се сматра родоначелником српске реалистичке психолошке приповетке. Медицину је студирао у Берлину (1872–1879). Био је учесник у српско-турским ратовима, а и после је остао активан у санитету. Као лекар радио је у Београду, где је био шеф Унутрашњег одељења и оснивач прве геријатријске установе у овом делу Европе. Године 1880. описао је у „Српском архиву“ знак који се у неурологији данас назива његовим именом – „Лазаревићев знак“. Године 1888. постаје члан Српске краљевске академије. Био је и активан члан Српског лекарског друштва.

Кључне речи: Лаза К. Лазаревић, неурологија, књижевност

Прошло је више од пола века откако су у „Српском архиву за целокупно лекарство“ штампани текстови о др Лази К. Лазаревићу [1-4], значајном српском књижевнику и лекару (Слика 1), као и рад др Милоша Ђорића, можда један од најисцрпнијих текстова о Лазаревићу као лекару и књижевнику који је икада написан [5].

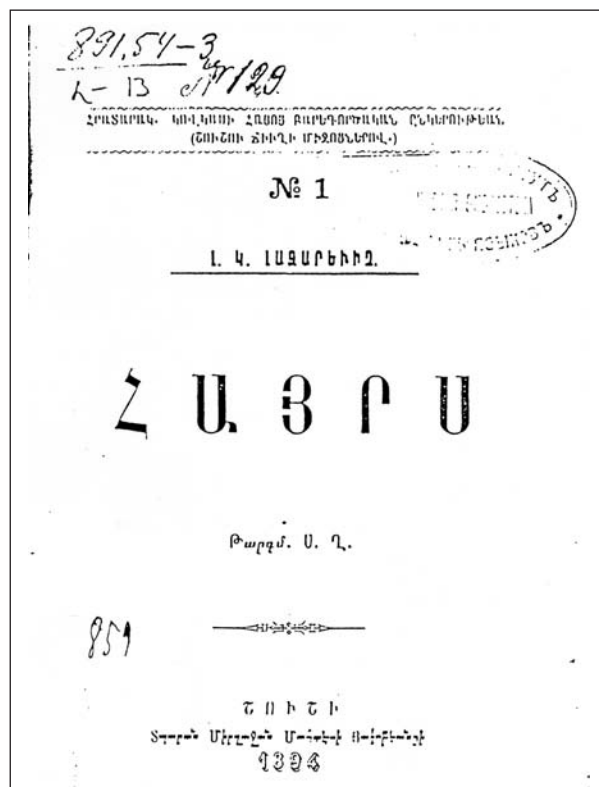
Затим је настао мук до 2000. године, када је поводом 110. годишњице од смрти Лазе К. Лазаревића објављено неколико медицинских чланака [6-11]. О Лази Лазаревићу као лекару појавило се кроз све те деценије и неколико књижевних приказа. Међутим, о Лази Лазаревићу као књижевнику писало се често, текстови су углавном били контроверзни, а оцене – од порицања уметничке вредности његовог дела [12] до уздизања његових девет приповедака у сам врх српског књижевног Олимпа [13-15].

Као и увек, истина је негде на средини. Лаза К. Лазаревић јесте „један од најоригиналнијих наших приповедача, зачетник српске реалистичке психолошке приповетке“ [15], али истовремено он је био и покло-

ник патријархалног морала (што му је Скерлић много пута замерао), поклоник једног прохујалог света са свим оним што је он носио у себи, од задржаног устројства до наивне вере у човекову доброту. Такве су биле његове приповетке „Школска икона“, „На бунару“, „Први пут с оцем на јутрење“, која је штампана 1894. године и у Шуши, у Монголији (Слика 2). Лазаревић је, међутим, био и бунтовник и немилосрдни критичар корумпираног грађанског друштва у коме су и онда ратни профитери водили главну реч у име патриотизма, захтевајући од народа сваку жртву, а при том незаинтересовани за даљу судбину жртвованих. У антологијској причи „Све ће то народ позлатити“ тај проблем је истакнут и описан таквом



СЛИКА 1. Цртеж портрет др Лазе К. Лазаревића.



СЛИКА 2. Прва (насловна) страна монголског издања приповетке „Први пут с оцем на јутрење“, 1894. године.

жестином каква се у нашој књижевности није јавила ни пре, ни после Лазаревићеве приче. Посебна горчина у причи избија из два супротстављена става о положају и судбини инвалида рата. Крај приче „Све ће то народ позлатити”, у коме обogaљени војник проси, а писац поручује: „Можете му и ви уделити. Ово је мој прилог!”, већ читав век одјекује у душама читалаца, сведочећи о др Лази К. Лазаревићу не само као великом писцу, већ и великом хуманисти који је рат видео изблиза као лекарски помоћник у српско-турским ратовима (1876-1878) и који је имао снаге да се одупре и лудилу рата, и олаком жртвовању људи.

Др Лаза К. Лазаревић је сагорео у 39. години, разапет између породице, књижевности, медицине и друштвених обавеза, али је за десетак година рада постигао изванредне резултате, како у медицини, тако и у књижевности. Све је то постигао у средини која тешко да је имала разумевања за било чије књижевне и научне аспирације, у Србији опустошеној ратовима, која је у то време имала занемарљиви број лекара и ниједну лабораторију. За др Лазу К. Лазаревића, чија је докторска теза била из експерименталне патологије, а коју је бранио на берлинском Медицинском факултету (на чијем је челу био чувени Хелмхолц), то је сигурно била оптерећујућа чињеница, као и осећање дужности према народу и земљи, у коју се вратио и у којој је остварио пионирске подухвате, посебно у неурологији, геријатрији и здравственом просвећивању.

* * *

Др Лаза К. Лазаревић је рођен 1851. године у Шапцу, у занатлијско-трговачкој породици. Рано је остао без оца, с мајком и три сестре, које ће у његовом животу имати велику улогу.

Основну школу завршава у Шапцу, а гимназију и Велику школу (права) у Београду. У тринаестој години почиње да пише стихове и прикупља народне умотворине, песме, шале, поскочице [10]. Истовремено с његовим интересовањем за књижевност, нарочито руску (Толстој, Тургенев, Чернишевски, Гогољ, које је преводио у одломцима), расте и његово интересовање за науку под утицајем др Јосифа Панчића, чија је предавања слушао једну годину на Великој школи. Уз Гогољеве приче „Вечери на салашу близу Дикањке”, које је превео с руског језика, преводи и Дарвина и Фарадеја, вероватно с немачког и руског.

Студирао је права на Великој школи у Београду као стипендиста српске владе (благодeјанац), а 1872. године одлази на студије медицине у Берлин, где остаје до 1879, с прекидом од две године, које је провео у домовини (1876-1878) као лекарски помоћник у српско-турским ратовима [11].

Одбранивши тезу из експерименталне патологије „Утицај живе на ткива зечева”, Лазаревић 1879. стице диплому „доктора целокупног лекарства” и враћа се у домовину, где бива постављен за физикуса града Београда, цењен и као лекар и као писац. Будући да је био добар организатор, убрзо постаје управник Унутрашњег одељења Опште државне болнице, члан Српског лекарског друштва, на чијим сесијама подноси редовне извештаје о новим достигнућима у медицини, приказе своје лекарске праксе, залажући

се за увођење превентиве и одвајања неуролошких од душевних болести. За Србију, која је имала око 120 лекара и 49 лекарских помоћника, те идеје биле су крупан корак, раван чуду, као што је било и Лазаревићево отварање прве лабораторије у Србији при Општој државној болници, те оснивање прве геријатријске установе код нас [7, 8].

Равно чуду било је и објављивање његових чувених приповедака „Први пут с оцем на јутрење”, „Школска икона”, „У добри час хајдуци”, „Све ће то народ позлатити”, „Вертер”, „Он све зна” и „Швабица”, коју је Лазаревић прву написао, али која је последња објављена, и то посмртно. Лазаревићево књижевно дело, иако по обиму мало (девет приповедака и неколико недовршених скица), по значају превазилази све писце који су делали пре њега, а његова прича (приповетка) сматра се уводом у српску психолошку реалистичку прозу [16, 17].

У нашој и светској књижевности било је личности у којима су се спојиле две искључиве и захтевне професије као што су медицина и књижевност (Јован Јовановић Змај, Антон Павлович Чехов, Арчибалд Џозеф Кронин). Ретко се, међутим, догађало да та личност за непуних десет година рада остави тако дубок траг какав је оставио Лаза К. Лазаревић, положивши темеље српској реалистичкој приповетки 19. века, али и темеље неурологије и геријатрије у српској медицини [2, 6, 7]. Све је то остварио уз ангажовани друштвени рад, породичне проблеме и трагедије (смрт оба сина од туберкулозног менингитиса) и плућну туберкулозу, која га је сламала и отерала у смрт.

Ипак, постављају се питања: Ко је ту коме помогао, а ко одмогао? Писац лекару или лекар писцу? Случај Јована Јовановића Змаја је јасан. Поезија за децу, чији је био родоначелник, помогла је Змају као лекару да путем песама за децу шири идеје превентиве, хигијене и екологије. Код Лазе Лазаревића било је другачије. Лекар, у његовом случају, помагао је писцу да готово научном прецизношћу опише и најтананија психолошка стања својих преосетљивих јунака, чија закоченост пред животом, недостатак иницијативе и одлучности неретко прелази у анксиозност, одустајање од живота и самих себе („Швабица”, „Ветар”, „Вертер”).

Колико је писац Лаза К. Лазаревић помогао лекару Лази К. Лазаревићу – отворено је питање. Чињеница је, међутим, да је на плану медицине, посебно неурологије, Лаза К. Лазаревић заорао дубоку brazду. Од 78 научних радова и реферата на седницама Српског лекарског друштва, 13 се односило на неурологију. Посебно је занимљив случај „Ласеговог знака” за дијагностиковање исхијалгије, који је Лазаревић детаљно описао, уз додатна објашњења пропратних појава значајних за правилно постављање дијагнозе, годину дана пре него што их је Ласегов ученик Ј. Ј. Фрост „елегантно приписао свом учитељу” [7, 18]. Још 1880. године Лаза К. Лазаревић дао је детаљан опис и етиологију исхијалгије, које је објавио у „Српском архиву” исте године [19], а 1884. и на немачком језику [20], због чега се „Ласегов знак” у неким уџбеницима неурологије назива још и „Лазаревићев знак”.

Др Лаза К. Лазаревић је био уверен да је „многа важније открити једну чињеницу него створити хипотезу” [4, 5]. То је и разлог што је високо ценио клинички, али и научни (експериментални) рад, и борио се да у Србију стигну први микроскопи, а при Општој државној болници оснује лабораторија. Његов први и веома запажен научни рад о утицају живе на организам живих бића штампан је у часопису „*Repetitorium der analischen Chemie*” (III, 8), изазвао је велико интересовање у научним круговима и био објављен у још неколико часописа [3, 6, 18].

Берлински Медицински факултет, где се др Лазаревић школовао уз професоре као што су Вирхов Хелмхолц и Рејмонд ди Боа, био је један од најјачих центара Европе, док ратом разорена Србија није имала ни најнеопходније медицинске инструменте. Бавити се науком у таквој средини било је равно подвигу. Завести рад и ред, хигијену и дисциплину представљало је више од подвига, а дезинфекција школа које су за време српско-турских ратова биле болнице, као и вакцинација морале су се вршити готово присилно. Значајни су били и његови радови из области јавног здравства који су се односили на дезинфиковање школа у којима су за време рата биле болнице, затим осуда обмањивања народа лажним лековима („варалице наврле са чудотворним капљицама, ... те је медицина постала право поље за варање”), као предлози и планови за подизање болничке зграде у Београду. Занимљиви су и његова рецензија књиге „Гајење деце” руске лекарке Марије Манасијеве и извештај о књизи, приказ случаја амблиопије услед пушења и пропагирање борбе против пушења [6]. Такође је значајан његов пионирски подухват 1881. године, када је у закупљеној кући (преко пута Опште државне болнице) основао и водио прво одељење за геријатрију („Одсек за лечење старца”) са 13 постеља. Ово је тим значајније јер је геријатрија у свету одвојена од интерне медицине тек 1909. године [9].

Научна активност Лазе К. Лазаревића огледа се и у 78 радова које је објавио или реферисао, и то: 13 из неурологије, 15 из интерне медицине, 18 из инфективних болести, пет из хирургије и урологије, четири из фармакологије, пет из токсикологије, два из бактериологије, 10 из епидемиологије, као и из јавног здравства и судске медицине, јер је као физикус Округа београдског био присутан на аутопсијама или их чак вршио, што је описао у приповетки „Секција” [3].

Разноликост тема и проблема којима се др Лазаревић бавио и које је мање-више описао у својим научним радовима изненађује и задивљује својом прецизношћу и објективношћу и данас, када је медицинска технологија много развијенија, а доступност научним подацима већа. Јасан и прецизан стил, кртички став „болничких записа др Лазе К. Лазаревића”, према речима др Милоша Ђорића, „показује јак посматрачки дар, живо искуство и научни дух” лекара научника који је имао тако мало времена за стварање, а опет толико много створио у свему чега се дотикао – од литературе до медицине [4, 5]. Посебно су занимљиви његови описи случајева које је имао у својој лекарској пракси као физикус Округа београдског и као управник Унутрашњег одељења Опште државне болнице, нарочито из неурологије.

Др Лаза Лазаревић је први у Србији 1887. године описао „*Paralysis agitans*” из своје личне праксе, затим цереброспиналне туморе, спастичну спиналну парализу, периодичну неуралгију *n. supraorbitalis*, прогресивну спиналну мишићну атрофију код одраслих особа, превремену афазису и дисфагију (код једног болесника који тешко гута). Његов најзначајнији рад из неурологије је „*Ischias postica Cotunnii*. Један прилог за њену диференцијалну дијагностику” [19], у коме је описао своје запажање (приказ шест болесника) о појачавању бола у куку код покушаја болесника да у лежећем положају подигне оболелу ногу не савијајући је у колену, повезујући овај бол са истезањем *n. ischiadicus*. Јављање бола је приписао растезању нерва и његовим анатомским одликама, које у чланку детаљно описује. Овај знак се и даље сматра једним од основних клиничких знакова у неурологији, неурохирургији и ортопедији. Он се у литератури наводи и као, раније поменути, „Ласегов знак”, који је француски лекар Ласег (*Laseque*) уочио 1864. године, а који је детаљније описао тек 1881. године његов Ђак Фрост [7]. У стручној литератури и даље се наводе оба знака као епоними, при чему се истиче да је најбољи и најранији знак „истезања” (*nerve stretching test*) „Лазаревићев знак” [21-24].

Лазаревић је приказао и случај беснила код 12-годишње девојчице, која се заразила милујући пса љубимца и након неколико сати умрла, као и приказе случајева из инфектологије, од искуства при лечењу пегавца за време српско-турских ратова, до случајева дифтерије, тетануса, шарлаха, рубеоле, туберкулозног менингитиса (случај обдукције).

Из области интерне медицине објавио је радове о случају напрасне смрти услед жучне колике, о редњи бронхитиса код деце, пункцији торакса код једног плеуралног ексудата. Приказао је и болесника с анеуризмом аорте дијагностиковане аускултацијом. Лична каузалистика др Лазе К. Лазаревића је била огромна, разноврсна, а опет веома прецизно описана.

Из области гинекологије и акушерства описао је седам случајева, а из хирургије пет, међу којима су и случај са екстирпацијом липома, занимљив случај опсецања ректума заједно са сфинктерима услед пада на тикву (хируршки успешно збринут) и случај повреде предњег трбушног зида са испалим цревима због убода воловског рога испод пупка (успешно хируршки збринут), које је др Лазаревић сам збринуо.

Радови из токсикологије су посебно занимљиви јер је то област којом је др Лаза К. Лазаревић почео своју лекарску каријеру (инаугурациона дисертација „О деловању токсичних доза живе на организме експерименталних животиња”). Лазаревић је приказао симптоматологију задесног тровања једног апотекара са 30 *cg* муријатичног морфијума, те случај парезе горњих удова услед интоксикације оловом у лончарском занату. Описао је и случај интоксикације фосфором (са иктерусом) код 15-годишње девојчице која је попила растворене главице шибица.

У току 1888. године описао је и неколико случајева очних обољења и четири екстракције катаракте са капсуле лентис код два болесника. Проблем ослепелог човека јавља се у приповетки „Ветар”, где је Лазаревић до детаља описао настанак слепила и улазак

у мрак. Лекар је ту одиграо кључну улогу у стваралаштву писца. Прецизно и благовремено дијагностиковање било је, према Лазаревићевом мишљењу, увод у успешно лечење („дијагноза је најважнији акт лекарев на болесничкој постељи“). Као сјајан приповедач са јаком научном подлогом, па и када се тешко разболео, др Лаза К. Лазаревић није напуштао рад. А живот се убрзано ближио крају. Писац у Лазаревићу га је слутио, а лекар поуздано знао дан и сат. Грешка у прорачуну била је само 15 минута.

Слављен у књижевности и медицини, пред крај живота постаје крављевски лекар, члан Српске краљевске академије за књижевност 22. фебруара 1888. године, али уз све личне несреће до самог краја не занемарује своје лекарске обавезе и социјалне дужности, при чему је бесплатно лечио београдску трговачку омладину, питомице „Женског друштва“, сећајући се, вероватно, својих сиромашних дана у Берлину.

Незаобилазан у српској књижевности, незаобилазан у српској медицини, др Лаза К. Лазаревић је свој кратки, муњевити живот, испуњен радом и лишавањима, завршио 29. децембра 1890. године (по старом календару), променивши за само десетак година судбину и ток наше медицине и књижевности, уводећи их у Европу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanojević V. Mesto Laza K. Lazarevića u istoriji naše medicine. *Srp Arh Celok Lek* 1951; 5:340-52.
2. Dimitrijević DT. Laza K. Lazarević kao neurolog. *Srp Arh Celok Lek* 1951; 5:353-7.
3. Matić LJ. Bibliografija medicinskih radova Laze K. Lazarevića. *Srp Arh Celok Lek* 1951; 5:358-62.

4. Kanjuh V, Pavlović B. Nova bibliografija stručno-naučnih medicinskih radova dr Laze K. Lazarevića (pregled 78 radova). *Odeljenje medicinskih nauka. Glas SANU* 2002; 46:37-51.
5. Đorić MN. Laza K. Lazarević kao lekar. *Srp Arh Celok Lek* 1951; 5:337-9.
6. Đorić MN. Laza K. Lazarević, lekar i pisac, medicinsko-psihološki ogled. *Niš: Prosveta*; 1938 i 1958.
7. Kostić V, Kanjuh V, Laza K. Lazarević. *J Neurol* 2002; 249:944-5.
8. Šulović P, Pavlović B. Prvi kliničar u Srbiji – doktor Laza K. Lazarević. *Srp Arh Celok Lek* 1990; 118:492-6.
9. Pavlović B. Laza K. Lazarević u istoriji srpske gerontologije. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120(9-10):313-4.
10. Ignjatović M. Laza K. Lazarević (1851-1891) I. *Vojnosanit preg* 2001; 58(6):695-701.
11. Ignjatović M. Laza K. Lazarević (1851-1891) II. *Vojnosanit preg* 2001; 59(1):87-93.
12. Skerlić J. Sabrana dela. *Pisci i knjige II*. Beograd: Prosveta; 1955. p.79-128.
13. Nedić V. Laza K. Lazarević [predgovor]. *Izabrana dela*. Beograd: Narodna knjiga; 1961. p.5-20.
14. Konstantinović R. Laza K. Lazarević, pesnik snova i dužnosti [predgovor]. U: Lazarević LK. *Pripovetke*. Beograd: Prosveta; 1972. p.5-12.
15. Jovanović-Stojimirović M. *Silutete starog Beograda*. Beograd 1971. p.254-8.
16. Lazarević LK. *Pripovetke*. Beograd: Nolit; 1963.
17. Lazarević LK. *Pripovetke*. Beograd: Narodna knjiga; 1961.
18. Stanojević V. Likovi i dela istaknutih lekara od osnivanja Srpskog lekarskog društva do danas. U: Đurić DS. *Spomenica SLD 1872-1972*. Beograd 1972. p.171-3.
19. Lazarević LK. *Ischias postica Cotunni*. Jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu. *Srp Arh Celok Lek* 1880; 7:23.
20. Lazarević LK. *Ischias postica Cotunni*. Ein Beitrag zu deren Differential-Diagnose. *AllgWienMed Zeitung* 1884; 29:437-8.
21. Wartenberg R. Laseque sign and Kernig sign: Historical notes. *Arch Neurol Psychiat* 1951; 66:58-60.
22. Wartenberg R. On neurologic terminology, eponyme and the Laseque sign. *Neurology* 1956; 6:853-8.
23. Dimitrijević DT. Laseque sign. *Neurology* 1952; 2:453-4.
24. Wilkins RH, Brody IA. Laseque sign. *Arch Neurology* 1969; 21:219-20.

DR. LAZA K. LAZAREVIĆ – AN AUTHOR AND A PHYSICIAN (1851–1890)

Aleksandar LEŠIĆ, Marko BUMBAŠIREVIĆ

Institute for Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Dr. Laza K. Lazarević (1851–1890) left a profound imprint on Serbian medicine and literature for 11 years of his medical and literary work. Laza K. Lazarević is considered the progenitor of Serbian realistic psychological story. He studied medicine in Berlin (1872–1879). He fought in Serbian-Turkish wars and remained active in the medical corps. As a physician, he worked in Belgrade, where he was the chief of the internal medicine ward and founder of the first geriatric institution in this part of Europe. In 1880, he described, in the Serbi-

an Archives, a sign that is today called after him in neurology, the „Lazarević sign“. In 1888, he became a member of the Serbian Royal Academy. He was an active member of the Serbian Society of Physicians.

Key words: Laza K. Lazarević, neurology, literature

Aleksandar LEŠIĆ
Hadži Melentijeva 8, 11000 Beograd
E-mail: alelesic@eunet.yu

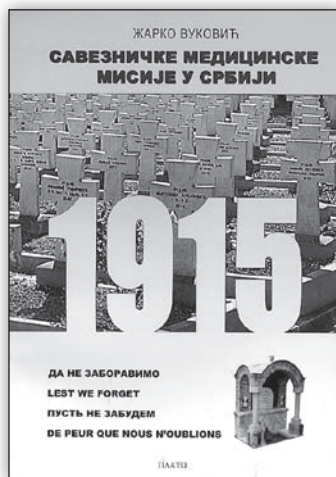
ДА НЕ ЗАБОРАВИМО: САВЕЗНИЧКЕ МЕДИЦИНСКЕ МИСИЈЕ У СРБИЈИ 1915.

Жарко Вуковић. Београд: Плајн, 2004; 205 страна

У години обележавања деведесетогодишњице од почетка Првог светског рата појавила се необична књига чији је циљ да подсети данашње генерације на несребичну помоћ коју су стотине и стотине лекара, сестара и добровољних болничара, претежно жена, пружале српским војницима и цивилном становништву током тзв. Великог рата. У књизи су многобројна документа, чланци из домаће и иностране штампе, писма и дневници чланова мисија и слично које је аутор сакупио током свог двадесетпетогодишњег рада посвећеног овој теми. Ова књига износи многобројне чињенице са основном намером да их отргне од заборавља. Ево неких од њих.

Једна мала и сиромашна нација се на самом почетку рата нашла у незавидној ситуацији. После великих победа на Церу и Колубари, Србија је стекла поштовање и признање савезника, али је одмазда Аустроугарске била сурова. Уз остале ратне невоље, Србију је погодила и страшна епидемија пегавог тифуса. Од пегавца су страдали не само војници; према неким проценама, жртве међу цивилним становништвом изнеле су више од 300.000 људи. Током јануара-фебруара 1915. године само у Београду је умирало 50-100 људи дневно. Србија је тако постала „земља смрти”. Заstraшујући биланс укупног броја жртава на крају рата, иако непотпун, показује да се ова мала нација суочила с опасношћу од нестанка: „У Србији скоро да нема људи између осамнаест и педесет... У Србији нема де-тета испод три године...”

На позив Владе Србије, неколико савезничких медицинских мисија је стигло у Србију крајем 1914. и почетком 1915. године. Рачуна се да је било више од 2.000 лекара и медицинских сестара у овим мисијама. Међу првима су се одазвале медицинске мисије Британије и Комонвелта и Грчке, а касније и Русије, Француске, САД, Данске. Најистакнутија је била мисија Федерације жена Шкотске, предвођена легендарном др Елси Инглис. Ова жена херој је организовала не само многобројне ратне болнице, већ је наставила са тим радом и по завршетку рата. При доласку у Србију, чланови ове мисије, као и осталих мисија су се срили са огромним тешкоћама: српској војсци је недостајало не само санитетског материјала, већ и основних потреба – хране, одеће, обуће, постеља, ћебади... Пожртвовани рад сваког појединог члана мисије је допринео да се тешкоће бар мало ублаже.



Најтежи део посла чланова мисија односио се на борбу са страшном епидемијом пегавца, током које су и многи међу њима подлегли. Прва болница жена Шкотске стигла је у Крагујевац на Божић 1915. године, у време разбуктавања епидемије. У овом граду, као и у Ваљеву, ситуација је била посебно заstraшујућа: „(Ови) градови су били опседнути болешћу, у њих нико није долазио, нити је из њих излазио”. Током рада са рањеницима и болесницима, од пегавца се разболевају и умиру др Елизабет Рос и још пет њених сестара и добровољних болничарки.

Несребична помоћ коју су жене Шкотске пружале Србији наставила се и после рата, организовањем и опремањем неколико болница. Грци, који су пружили уточиште српској војсци после повлачења преко Албаније, учествовали су и у ослобођењу Србије 1918. године; том приликом је, током ратних операција и од епидемије шпанске грознице страдало скоро четири стотине грчких војника.

Многи преживели лекари, сестре и добровољне болничарке описали су касније, на основу својих дневника, у многобројним књигама и чланцима свој рад и патње војника и цивилног становништва током Великог рата. Нека документа и изводи из објављених текстова су репродуковани у књизи. Зато је она драгоцен извор података за нека будућа истраживања наше прошлости, а посебно за историју медицине и ратног санитета.

Оно што провејава кроз читаву књигу је болни утисак аутора да је успомена на ове пожртвоване медицинаре већ одавно почела да бледи, иако је тадашњи председник Владе Србије Никола Пашић још током 1916. године написао: „Србија никада неће заборавити шта су жене Шкотске учиниле за њу”. Дугогодишњи рад аутора је управо борба против таквог заборавља. Зато га је Џон Хојл (John Hoyle), амбасадор Аустралије у Југославији (1988), назвао „доктор који лечи историју”. Књига др Жарка Вуковића изражава наду да ће таквих доктора бити више.

Љиљана ВУЧКОВИЋ-ДЕКИЋ
Институт за онкологију и радиологију Србије
Клинички центар Србије
Пастерова 14, 11000 Београд
E-mail: ljvd@ncrc.ac.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 8. 2. 2005. године.

ЕТИКА САВРЕМЕНОГ СВЕТА НА ПОЧЕТКУ ХХІ ВЕКА

Димитрије МИЛОВАНОВИЋ, Срђан МИЛОВАНОВИЋ

Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

Човек као појединац је увек био немоћан пред крупним светским збивањима. Једино је век ренесансе понудио хуманистичку визију света, стављајући у епицентар интересовање за човека и његов духовни живот. Данашњи свет би ваљало да се угледа на епоху хуманизма и ренесансе, у којој је живот био дотакнут у свим аспектима. Тада је било успостављено јединство између света и Европе. Настала је била глобална циркулација, а хуманизам и ренесанса су били носиоци вечних мисли трајних вредности и оживели су љубав човека према себи и тежњу за богатством његовог духовног живота. Суштина ондашње филозофије *hominis bonum* истиче аутономију човека у доброти и окренутости ка сопственом разуму, ка слободи мишљења и новим идејама. У то време и у малим народима јављали су се умови који су дизали побуне против црквених фантазама. У средњовековној српској историји из 13. века потиче „Хиландарски медицински кодекс“, у коме је записано да нико нипошто не би требало да брине само о себи, него и о ближњима, те да нема ништа више од других, јер је свима подарена благородност. Тако се и поступало у Србији у доба Немањића у средњем веку. Ни Нови век човеку ове планете није донео плодове ренесансних подухвата. Упркос силном напретку цивилизације, човек је доживео многа изненађења и бројна разочарања. Зато се с разних страна, сасвим оправдано, постављају питања: какав је човек данашњице, шта модерна цивилизација нуди човеку и шта модерну цивилизацију одликује на почетку трећег миленијума?

Данашња евро-америчка цивилизација достигла је свој врхунац у погледу технолошке и техничке савршености, али је исто тако довела до несагледивог моралног посрнућа. Техника корача темпом од седам миља, али највећим делом корача преко човека. На овај начин човек другом човеку није више светиња, већ мета за одстрел по оној Фромовој да је баш он – човек – једино живо биће на овој планети које својој врсти наноси смртоносне ударце, а ми тој драми присуствујемо јуче и сада и овде.

У 20. веку свет се енорно проширио. Такозвана мондијализација у светлу економије могла би бити позитиван процес када би располагала и феноменом људскости.

Човек је одувек и за многе великане представљао загонетку. Карл Густав Јунг је писао: „Феномени живота и феномен човека преопширни су и недокучиви. Што сам старији, све мање разумем и познајем себе.“

Достојевски, тај пророк и највећи проницљиви ум, рекао је: „Широко је човек, чак прешироко. Ја бих га сузио.“

Мартин Хајдегер: „Ниједно доба о човеку није знало толико много и толико различито.“ И сам је био помало жртва човекове природе.

Серен Кјеркегор: „Тешко је сазнати човека као људско биће у свету и свет његове субјективности и контрадикторности. То је биће обдарено чудним особинама.“

Као круна свега јесте мисао нашег Његоша: „Чоек чојку – тајна је највећа“, а затим се пита: „Шта је човек а мора бити човек?“

Човек данашњице је енигма, свет за себе, али у исто време он је и биће промена. Проникнути у човекову суштину је исто онолико тешко и далеко, колико је тежак и далек пут од земље до неба. Ми знамо да је његово целокупно понашање условљено, осим унутрашњим генским својствима, и снажним спољним утицајима. Човек данашњице би, по нашој жељи, безусловно требало да поседује моралност, која се изграђује и са којом се улази на друштвену сцену. Та димензија човекове личности највише се учвршћује васпитним деловањем родитеља, породице и институција, али и позитивним, могуће и противречним, формативним утицајима спољашње средине. Под утицајем спољашњих околности афирмиран је човек социјалне, тј. практичне, интелигенције, али му је изостала духовна и емоционална интелигенција – она коју је у нашим просторима артикулисао Марко Миљанов речима: „Човек је дужан да чини добра дјела да би осетио унутрашње задовољство као његов највећи облик, при том бранећи друге од себе!“ Значи, човек, сам по себи, није свет. Он је и друштвено условљен, околина га чини добрим или злим, срећним или несрећним. Човек у околностима исказује сву своју индивидуалност и друштвену комплексност. Отуда је услов за спасење човечанства истински хуманизам. Етичко образовање човека у духу хуманизма сигурно превентивно утиче и на формирање осећања за бригу и о другима. Филозоф је рекао: „Човек је једино срећан док се даје и другима, а то значи да се припрема за одговорну улогу родитеља и за све остале значајне улоге као чиниоца друштвеног живота.“

У данашњем свету, уз прагматична понашања, зло је постало велика видљива сила! Свет је пун агресије, супротстављених интереса, контраста и контрадикција. Обичном човеку није лако да се снађе у њему. Манипулативна психологија га излуђује. Нуде му се бројне и толико различите информације о истим стварима и истим догађањима. Лансиране истине су тешке маглуштине. Тим више је и унутрашњи човеков свет недокучив, а човек данашњице све више је загладан у себе и неповерљив према свету. Нема сумње да је уплашен генетичким инжењерингом, техно-

лошком револуцијом и неслућеним прогресом који прекраја живот дат нам од природе.

Одавно је наш песник рекао да је свет овај тиранин – тиранину, што се у историјском памћењу Србије, на њену несрећу, увек и потврђивало. Недавно бомбардовани и уништавани споља, а пљачкани и опљачкани изнутра, ми смо и овом приликом у свету остали „Негде између”, односно на путу сударања двеју струја (запад – исток), што, свакако, има за последицу и даље могуће непрекидно страдање Срба на овим просторима.

Глобализација – као надирући светски процес, незаустављив и непредвидљиво варљив, који у исто време и спаја и раздваја овај разорени свет – приказује се као партнер са хиљаду лица и као ривал без лица, тј. као једна утакмица између врлина и свих ма на људскога рода. Глобалисти истичу да је ово прилика за све мале народе да одреде дозу света у себи и дозу себе у свету. Пред овим захтевом човек данашњице је збуњен противречним и нејасним обећањима као у тамном вилајету, што значи да, ако прихвати глобализацију, кајаће се, а ако је не прихвати – опет ће се кајати. Једно кајање му не гине.

Ситуација на крају 20. века изгледа много горе него пре педесет година, поготово када се има у виду да у свету постоје двојни стандарди, што ће рећи, двојни морал, а да у исто време над данашњим светом висе и страшна претња енормно великих нуклеарних арсенала. Недавно је уведен и појам „цивилизационизам”, који би требало да означи предности једне цивилизације над другим цивилизацијама у погледу сучељавања интереса афинитета и претензија.

Хуманисти се с правом питају шта ће бити са човеком и овом планетом у текућем миленијуму. Све већи јаз између богатих и сиромашних, а све већа бруталност и сирова агресивност моћних доводе до еколошких катастрофа чије размере су већ видљиве, али до краја несагледиве. Завладало је огромно неразумеваше на свим подручјима – од приватног, преко друштвеног, до државног, као и између малих, али и великих држава. Размимоилажење је све веће, а у исто време у свету расте и неспремност за флексибилно преговарање и разборите компромисе. Ако се ипак настави с експлозивним трендом развоја техничке цивилизације, који као да нема краја, уз високе ризике самоуништавања може се очекивати да се обистине теорије које говоре о циркуларном развоју цивилизација, што значи да се испочетка издижу после самоуништења, које им је донео сопствени просперитет.

Пошто смо били сведоци да је крај 20. века огрезо у крви, тероризму и неморалу и да врхунска достигнућа помахнитале техничке цивилизације служе за убијање људи и рушење светских ремек-дела, није нереално мислити да се у току трећег миленијума и ова цивилизација може наћи пред крахом.

Страх за ову планету и човека на њој, без претеривања, сасвим је оправдан. Цивилизација је на раскрсници и стоји пред зидом. Ако прогресом на овој планети не буду могли да управљају разумни људи, пријатељи човечанства, људи пуни доброте и спремности за духовна доброчинства, за повратак људским вредностима, а не материјалним добрима и рат-

ној техници, онда ова планета, без сумње, има озбиљне разлоге за бригу о свом опстанку.

Кроз овакву призму етике света свакако да се поставља питање: каква је позиција етике у медицини на почетку 21. века?

У оцени овог сегмента живота, критички посматрачи су једногласни да у свету постоји озбиљна криза етичких концепција. Разлози оваког развоја су многи и различити, али је ипак превагнуло мишљење да је дошло до неспојивих плуралистичких концепата. Медицина је у великој мери напустила филозофску етику, ослањајући се све више на постулате развојне психологије.

У постојећем етичком плурализму ипак доминирају две етичке оријентације у медицини: патернализам у Европи и аутономност у Сједињеним Америчким Државама. Добронамерни патернализам означава традиционално ослањање на Хипократову заклетву, а у нашој медицини егзистира као државни и појединачни патернализам, односно као државна и приватна лекарска пракса. Етичка аутономија заснива се на либералном поштовању индивидуалног права, тј. права појединца који је слободан и одговоран у одлучивању. Патерналист, међутим, етички третман сматра оправданим само онда када те особе нису у стању да буду аутономне, као што су непунoletна, ментално ретардирана и психотична лица.

Код нас је после гашења патријархалног предратног морала наишао период моралног вакуума; затим је дошло време формирања социјалистичког самоуправног морала, да би смо се после свега нашли пред распадом СФРЈ у периоду моралне конфузије.

У актуелним условима преструктурације и демократизације нашег друштва, многе стране сложене и контроверзне концепције друштва нису правно регулисане, нити могу бити сагледани сви морални проблеми који ничу, чекају разрешења и свакако ће се стварати, као и другачији морално-етички правци и односи.

Лекари су се, међутим, личним опредељењем за свој позив највећим делом представили као врхунски заступници хуманизма и етичности, те стога не могу да остану пасивни, тј. по страни, у овој данашњој и неочекивано дубокој друштвеној и моралној кризи, која стихијски руши фундаменталне норме на свим нивоима, па и у самој медицинској пракси.

Медицина је, захваљујући напретку технике, последњих деценија доживела силан напредак, што је са друштвеним променама у целоме свету, без сумње, утицало на друкчије ставове на плану опште етичке филозофије и у свеукупној медицини. Међутим, свака држава води своју здравствену политику. Задатак националне здравствене политике је стратегија друштва да контролише и оптимизира социјалну употребу својих медицинских ресурса. Поље етике у овоме је негде између здравствене политике и општих људских вредности. Могли бисмо рећи да етика уређује и одређује избор решења у сагласностима са нормативним принципима друштва. У античким кодексима инсистирало се само на обавезама лекара према пацијенту. Савремени кодекси данас подразумевају ширу одговорност лекара у односу на здравље целог друштва и хумане односе уопште.

Здравствена политика усмерена на социјалне, као и на индивидуалне интересе аутоматски доводи та два интереса у супротстављену позицију. Здравствена политика успоставља контролу медицинских одлука на свим нивоима. Прастара лекарска слобода да вида врсту третмана најбољу за његовог пацијента постаје, кроз здравствену политику, предмет економских и социјалних ограничења. Као резултат овога, здравствена политика приморава медицину да изађе изван оквира ексклузивне бриге за конкретног пацијента и поставља јој и друге циљеве осим излечења болесне особе. Здравствена политика додељује лекару додатну улогу експонента фискалне и социјалне политике. Он постаје чувар друштвеног блага. Медицина се тако помера са задатка да пацијента ослободи болести на задатак да цело друштво ослободи болести. Ово, наравно, доводи до одређених моралних и етичких претензија.

С етичког аспекта, није оправдано учинити апсолутним циљем ни добробит пацијента, а ни добробит друштва. У овом контексту јасно је да се медицинска етика налази пред тешким задатком: да помири често међусобно супротстављене циљеве, а да не буде у потпуности ни на једној, ни на другој страни.

Данас постоји најмање пет различитих аспеката моралне одговорности лекара у креирању и спровођењу здравствене политике.

1. Прва одговорност лекара мора бити да поштује поверење које му је дато том улогом и да се руководи интересима пацијента. Ако би ова традиција поверења била изневерена, онда би и медицинска етика морала радикално да се мења.

2. Лекар, као технички експерт, обезбеђује тачну и поуздану информацију онима који креирају здравствену политику. На овај начин лекари учествују у доношењу одлука од значаја за организацију здравствене службе и дистрибуцију здравственог динара.

3. Као и сваки други грађанин, и лекар има обавезу да ради у корист правде и друштвеног интереса.

4. Неки сматрају да је услов за ефикасну здравствену заштиту ограничење могућности и самосталности избора које лекар ужива у свакодневном раду. Према овом виђењу, лекар је чиновник друштвене заједнице и економске прилике, те мора водити рачуна о брижљиво прописаним и законом регулисаним правилима. Тако описани став преодминара у централно планираним економијама, али све више и у економијама са слободним тржиштем, што је последица нужности да се обуздају медицински трошкови. На овај начин жеља пацијента и стручна процена његовог лекара бивају примерене социоекономским захтевима.

5. Уз све наведене улоге, лекар је, пре свега, морално одговорна личност. У друштвеним системима које одликује морални плурализам многи конфликти могу да проистекну из ових сложених околности.

У условима наше, највећим делом друштвене, односно полуприватне, медицине поставља се питање одговорности за болесника. Заправо, поставља се питање: шта је значајније, тј. шта је важније за болесника – лекар појединац или институција? Чињеница је да се данас у здравственим институцијама форсира екипни рад и да је интеграција знања здравствених

радника од веће помоћи него што су способности лекара појединца. При свему томе, одговорност за болесног човека не би ипак смела да буде умањена код сваког појединачног члана тима који болесника лечи. Та одговорност никако не би смела бити разводњена. Овде је посебно важно истаћи терапијску важност моралне климе унутар институције, пошто лечење у здравственим институцијама са складном ментално-хигијенском атмосфером доприноси бољем исходу лечења највећег броја болесника. Савремени лекар свестан је појачаних захтева и оптерећења која му медицинска наука намеће. И сам болесник у данашње доба доста зна о медицини и користи своје право да тражи детаљна обавештења о својим тегобама. Лекарима, међутим, није лако да објасне недовољно упућеним особама у чему се састоји њихов целокупни посао. Медицина објављује своје успехе и своја освајања много чешће него своје дилеме.

Јавност је, међутим, много мање извештена о лутањима, непознатим областима, нејасним случајевима и о истини да медицина лечи све болести, али није у стању да излечи и све болеснике. Некада је лекар био тај који је у очима света имао „магијску” моћ, који је могао и знао да одмах ту, у ординацији, реши сваку болест. Данас лекар располаже науком, инструментима, медицинском техником, суперспецијалистичким тимовима итд. Без низа допунских и консултативних прегледа не може се одговорити одмах и децидирано на сва питања. Нестрпљење неких пацијената мора се разумети и у свим тако суптилним случајевима дужност је здравствених радника да умирујућим и бираним речима пруже разложна и убедљива образложења. Само на тај начин неспоразуми између лекара и пацијента ће успешно моћи да се превазиђу, што је у обостраном интересу.

Често се чују жалбе болесника на однос и комуникацију с лекарима; лекари су каткад врло шкрти на речима којима пацијентима треба да објасне порекло њихових тегоба, мада те речи и умирују. Ако су усмерене, адекватно одабране и саопштене на одговарајући начин, речи лекара су лековите. Разумљиво је што се оболели човек интересује за своју болест и њену прогнозу; он поставља питање шта је с њим, али исто тако с разлогом пита шта га очекује. Дужност је апостола медицине да своје болеснику пружи онолико информација колико је потребно да би се помогло његовом спокојству. Штавише, лекари тиме подстичу оптимизам, што јача болесникове одбрамбене снаге и доприноси да болесник заузме став активне конструктивне сарадње у процесу сопственог лечења.

Женевска декларација Светског удружења лекара обавезује све лекаре света да им „здравље њихових болесника буде највећа брига”. Признати етички документи као што су Интернационални кодекс медицинске етике и Хелсиншка декларација, као и више од 70 других конвенција Светског удружења лекара одређују како лекар треба да се односи према свом раду и људима, чија се брига о здрављу и животу њему поверава.

1. Ту се, пре свега, наглашава да је лекар обавезан да, у границама своје хумане и социјалне мисије, одржава примерен морал и да поштује све моралне зако-

не своје професије, чак и када су у питању медицински ризици, као што је сида или друга инфективно-контагиозна обољења.

2. Лекар никада не сме да се у вршењу свога звања руководи мотивима личног користољубља.

3. Забрањено је лекарима да дају савете или врше неки медицински чин, било профилактички, дијагностички, или терапеутски, који није у директном интересу болесника и који би посебно могао ослабити његову физичку и менталну снагу.

4. Лекар дугује својим болесницима своје знање и оданост. Ако нека болест и лечење превазилази његове способности, дужан је да болесника упуту другом лекару, који је оспособљен за тај сегмент медицинске специјалности.

5. Лекар мора пружити хитну помоћ сваком лицу и у свим приликама према захтевима хуманости. Може се повући тек када се увери да ће помоћ пружити друго квалификовано лице.

6. Према својим колегама мора да се опходи онако како жели да се они опходе према њему. „Моје колеге биће ми браћа”, рекао је Хипократ, и тако једноставно сугерисао сву сложеност односа међу лекарима. Љубомора, мржња, завист, суревњивост и пакост, оговарање, свађе и емоционална нетрпељивост – немају места међу лекарима и медицинским посленицима.

7. Медицински елитизам је свака интервенција, свако испитивање које није у интересу болесног човека, јер живот сваког појединца је непоновљив дар природе.

8. Право на истину о свом здрављу има сваки болесник, али када је у питању малигно и свако друго неизлечиво обољење, ничу етичке дилеме, тзв. *ria fraus*, а добронамерна обмана је све више под знаком питања у целој свету. Цео приступ је неуједначен у земљама са приватном и друштвеном медицином. Ставови варирају од става саопштавања потпуне истине, обавештавања родбине, секвенцијалне истине, до екстремног става и обмањивања болесника. Здравствени радници су данас у најделикатнијем положају у поређењу са правником, етичарем, филозофом и свим осталим присталицама права на истину по сваку цену.

9. Све више је одступања и од ортодоксног става према еутаназији, који се у неким земљама и формално либерализује, али и легализује.

10. Придржавати се начела емпатије дужност је и етичка обавеза свих лекара света, што значи да треба једнако да се односе према болесницима, без обзира на могуће разлике међу њима као што су интелект, економске, добне, по полу, изгледу и сл.

11. Лекар мора у потпуној тајности држати све оно што му пацијент повери и све оно што је прегледом сазнао, јер без апсолутног поверења нема медицине.

Наша пракса, која је понајвише државна са присутном приватном праксом, отвара се и још више ће се отварати према друштву и на различите начине повезивати са друштвеним и привредним процеси-ма, као и са трендовима светске медицине. Ти процеси носе бројне сукобе: између интереса унутар појединих друштвених структура, између интереса медицинских посленика и болесника и сукоба између државног патернализма и етике тзв. аутономије у здравству.

У новим условима има и много нових порука за лекаре, па се поодавно већ осећа потреба за реконструкцијом традиционалне етике, с тим што остаје став да је посвећеност пацијенту примарно полазиште етике у свим културама; али, овоме се мора додати и обзир према друштвеном интересу. Најновија социолошка истраживања у свету доказују да је позив лекара у врху ранг-листе по друштвеном угледу, што обавезује све лекаре да се у општедруштвеном животу понашају у складу са врхунским статусом медицинске професије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gillon R. Deontological foundations for medical ethics? *Brit Med J* 1985; 290: 1331-3.
2. Đurđević N. Pretpostavljeni pristanak na lečenje pacijenata. U: *Medicinsko pravo i medicinska etika*. Beograd: Institut društvenih nauka; 1994.
3. Higgs R. On telling patients the truth. In: *Moral dilemmas in modern medicine*. Oxford – New York: Oxford University Press; 1985.
4. Kaličanin P. *Medicinska etika i medicinsko pravo*. Zemun: Kram-er Print; 1999.
5. Milovanović D. *Etika i psihijatrija*. U: Morić-Petrović S, urednik. *Psihijatrija*. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1987.
6. Milovanović D. *Etika u medicini kroz vekove*. Lazarevac: Elovod print; 2000.
7. Milovanović S. *Etičke norme i srednjovekovnoj Srbiji*. U: Milovanović D, urednik. *Etika u medicini kroz vekove*. Lazarevac: Elovod print; 2000. p.39-46.
8. Čomski N. *Novi militaristički humanizam*. Beograd: Plato; 2000.
9. World Health Organization. *Aethical criteria for medicinal drug promotion*. Geneva; 1988.

Срђан МИЛОВАНОВИЋ
Институт за психијатрију
Клинички центар Србије
Пастерова 2, 11000 Београд
Тел: 011 361 8444 / локал 2113
Факс: 011 645 543
E-mail: dr.srle@eunet.yu

КОДЕКС ПОНАШАЊА ЗА ОРГАНИЗАЦИЈЕ ЗДРАВСТВЕНИХ РАДНИКА У КОНТРОЛИ ДУВАНА

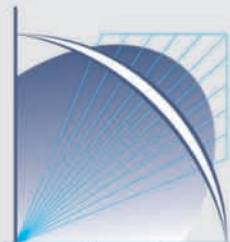
Термин „контрола дувана“, који је дефинисала Светска здравствена организација, подразумева низ мера и активности које смањују понуду и тражњу дуванских производа, као и штетне последице њихове употребе, а које имају за циљ унапређење здравља становништва тако што ће се елиминисати или смањити коришћење дуванских производа и излагање дуванском диму.

Како би активно допринеле све мањој употреби дувана и укључивању контроле дувана у националне, регионалне и светске програме јавног здравства, организације здравствених радника урадиће следеће:

1. Подржаће и стимулисаће здравствене раднике да не користе дуван, да промовишу здрав начин живота и тако буду узор другима;
2. Спроводиће истраживања о навици пушења и ставовима према контроли дувана међу здравственим радницима и упознаће их са усвојеном политиком у тој области;
3. Обезбедиће да просторије њихових установа и удружења буду без дуванског дима, као и сви стручни и друштвени догађаји које они организују;
4. Укључиће теме из области контроле дувана у програме свих релевантних медицинских конгреса и конференција;
5. Саветоваће своје чланове да, на основу сазнања заснованих на доказима и принципима добре праксе, у свакодневном рутинском раду обавезно:
 - питају болеснике или клијенте да ли пуше и да ли су изложени дуванском диму („пасивном пушењу“), и
 - дају савете болесницима, односно клијентима како да престану са пушењем, помажу им у тим напорима и прате остварење тог циља;
6. Утицаће на здравствене и образовне институције да контролу дувана укључе у наставне програме континуиране едукације и програме других видова обуке;
7. Активно ће учествовати у обележавању Светског дана без дуванског дима сваког 31. маја;
8. Одбиће сваку финансијску и другу помоћ од дуванске индустрије и инвестирање у дуванску индустрију и подстицаће своје чланове да се и они тако понашају;
9. Осигураће да њихове организације имају установљену политику у вези са комерцијалном или другом врстом односа са партнерима који сарађују или имају заједнички интерес са дуванском индустријом, потписивањем изјаве о интересу;
10. Забраниће продају или рекламирање дуванских производа у својој средини и утицаће на своје чланове и запослене да се и они тако понашају;
11. Активно ће подржавати владе у процесу ратификације и имплементације Оквирне конвенције о контроли дувана Светске здравствене организације;
12. Наменски ће издвајати финансијска и друга средства за активности контроле дувана, као и за примену овог кодекса;
13. Учествоваће у активностима контроле дувана преко мреже здравствених организација;
14. Подржаваће кампање за јавна места без дуванског дима.

Усвојено и потписано од стране учесника састанка Светске здравствене организације „Здравствени радници и контрола дувана“ 28-30. јануара 2004. године у Женеви, у Швајцарској.

Срмена КРСТЕВ
председник Секције медицине рада



U vrhu svetske oftalmologije

specijalna bolnica **SVETI VID**

E-mail: svetivid@eunet.yu

www.svetivid.com



Savremenu oftalmologiju uvodi na naše prostore.

Najviši nivo hirurgije oka čini dostupnim našim ljudima u svojoj zemlji, čime se granice operabilnosti pomeraju ka višim mogućnostima.

O kakvim mogućnostima je reč?



Najnovija tehnologija zastupljena u ovoj ustanovi prisutna je samo u odabranim svetskim centrima koji diktiraju pravac razvoja savremene oftalmologije. Potpuno nov pristup hirurgiji katarakte omogućuje da se i najtvrdje katarakte operišu uz minimalnu primenu ultrazvučne energije, uz brz i neosetan postoperativni oporavak (**NEOSONIX**).

AQUALASE je kompletno nova tehnologija i hirurški pristup, u stadijumima rane katarakte ili u svrhu hirurškog rešavanja refraktivne greške - korekcije dioptrije zamenom sočiva, bez primene ultrazvuka uopšte.

Bez obzira na stepen zamućenja sočiva, tj. kataraktu, izbor savitljivog sočiva koje se pri operaciji implantira može biti i **multifokalno sočivo**, čime se pacijent oslobađa dvostruke zavisnosti od naočara, i na blizu i na daleko.

Radi zaštite makule (žute mrlje) prilikom operacije katarakte danas se u savremenoj oftalmologiji primenjuje specijalno **žuto sočivo**. Ovo je implant sa filterom koji štiti žutu mrlju od štetnog uticaja sunčeve svetlosti.



OPERACIJA KATARAKTE ULTRAZVUKOM - fakoemulzifikacija, prisutna u svetskoj oftalmologiji već više od tri decenije kao zvanična metoda, sa nastankom **SVETOG VIDA** postaje konačno i naša stvarnost.

Bezbolna, bezšavna, pod anestezijom kapima, za manje od deset minuta, bez potrebe ostajanja u bolnici, daje mogućnost do juče inoperabilnim i naježim pacijentima sa narušenim zdravljem ili sa kombinovanim problemima oka da se bezbedno operišu.

Izvođena u najprefinjenijem obliku, vođena iskusnom rukom jednog od vodećih imena savremene oftalmologije XX veka, ova hirurška procedura ostavlja zadivljujuće rezultate.



REFRAKTIVNA HIRURGIJA - savremeni način korekcije dioptrije.

EGZAJMER laser najnovije tehnologije daje mogućnost korekcije manjih i umerenih dioptrija. Korekcija dioptrije egzajmer laserom je zlatni standard u refraktivnoj hirurgiji, a prisutna je u oftalmologiji od '80-tih godina prošlog veka.

Za visoke vrednosti kratkovidosti i dalekovidosti metoda izbora je ugradnja specijalnih refraktivnih intraokularnih sočiva sa mogućnošću korekcije visokih vrednosti astigmatizma, kao i multifokalnih implanata (gore pomenutih). Ove sada već zvanične procedure u korekciji dioptrije omogućile su da san miliona ljudi širom sveta o oslobađanju zavisnosti od kontaktnog sočiva ili naočara, postane stvarnost.

GLAUKOM je hronično podmluklo oboljenje oka koje vodi u slepilo ako se ne leči. **SVETI VID** sledi stroge evropske protokole u dijagnostici i tretmanu ovog oboljenja. Neguje nove prefinjenije hirurške pristupe, čime se prevazilaze rizici zastarelih, agresivnih i neprilagođenih hirurških tehnika. Jedino u okviru ovog centra u zemlji izvodi se nepenetrantna hirurgija glaukoma SK gel implantom.

VITREORETINALNA hirurgija - hirurgija mrežnjače i staklastog tela.

Radi prevazilaženja dugogodišnje praznine u domaćoj oftalmologiji u ovoj oblasti, formirano je i posebno odeljenje na nivou vrhunskih svetskih centara. Tokom prethodne decenije, ova hirurgija doživljava dramatičan preobražaj i daje nov pomak u lečenju dijabetičnih problema oka, odvajanja mrežnjače i nekih promena u žutoj mrlji (makuli). U primeni je minimalno invazivna hirurgija (25 gauge), malog reza i bez šava.

I konačno, prvi put u našoj zemlji **FOTODINAMSKA TERAPIJA - PDT** - klinički dokazana i bezbolna metoda za tretman jedne od formi degeneracije žute mrlje, s ciljem zaustavljanja procesa koji vodi u slepilo. Tim novim netermalnim laserskim pristupom čuva se funkcionalno tkivo mrežnjače, a uništava neovaskularizacija, što se nije postizalo klasičnim neselektivnim laserom.

-HIRURGIJA RAZROKOSTI

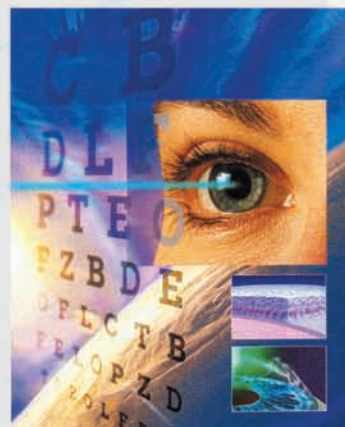
-DRUGE INTERVENCIJE : Laserske intervencije na mrežnjači kod ablacije i diabetesa, glaukoma, fibroze zadnje kapsule sočiva.

-KOMPLETNA DIJAGNOSTIKA OKA

-SAVREMENA MODERNA OPTIKA

Najsavremenija oprema vrhunske tehnologije i zavidan nivo hirurgije oka svrstavaju **SVETI VID** u rang vodećih Evropskih centara

Dobračina 27, Beograd; 011/328 37 37, 262 11 62



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 133

JANUARY - FEBRUARY 2005

NUMBER 1-2

CONTENTS

ARTICLES

- Aleksandar J. Ristić, Slavko Janković, Grazzia Annesi, Sara Carrideo, Ferdinanda Annesi, Antonio Gambardella, Goran Maksimović, Brankica Gnjatović, Igor Petrović, Nikola Vojvodić, Dragoslav Sokić
GENERALIZED EPILEPSY WITH FEBRILE SEIZURES PLUS:
CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF THREE
SERBIAN FAMILIES 13
- Olivera Đorđević, Mirjana B. Popović, Vladimir Kostić
COMPUTERIZED METHOD FOR ARM MOVEMENT
ASSESSMENT IN PARKINSON'S DISEASE
AND CEREBELLAR SYNDROME PATIENTS 20
- Petar Opalić
HUMAN FIGURE TEST IN THE RESEARCH OF
PSYCHOPATHOLOGICAL STATE OF REFUGEES
AND SOMATICALLY TRAUMATIZED 28
- Duško Fidanovski, Vladislav Milev, Aleksandar Sajkovski, Antoni Hristovski, Aspasija Sofijanová, Ljiljana Kojić, Mica Kimovska
MORTALITY RISK FACTORS IN PREMATURE INFANTS WITH
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME TREATED BY
MECHANICAL VENTILATION 35
- Goran Čobeljić, Zoran Bajin, Zoran Vukašinović, Aleksandar Lešić, Momirka Vukičević
MEDIAL ROTATION DEFORMITY OF THE HIP IN CEREBRAL
PALSY: SURGICAL TREATMENT BY TRANSPOSITION OF
GLUTEAL MUSCLES 40
- Zdravko Vitošević, Mila Četković, Biljana Vitošević, Darko Jović, Nataša Rajković, Milan Milisavljević
BLOOD SUPPLY OF THE INTERNAL CAPSULE AND
BASAL NUCLEI 45
- Nikica Grubor, Radoje Čolović, Nataša Čolović, Vladimir Radak
ABSCESS OF THE SPLEEN 51
- Aleksandar R. Karamarković, Nada Popović, Đorđe Bajec, Vasilije Jeremić, Vladimir Đukić, Dejan Radenković, Vesna Bumbaširević, Pavle Gregorić
RELEVANCE OF PATHOANATOMIC SUBSTRATE AND
INCIDENCE OF BACTERIAL INFECTION IN THE
ACUTE BILIARY PATHOLOGY 57

CASE REPORTS

- Miodrag Manigoda, Irena Dujmović-Bašuroski, Rajko Trikić, Jelena Drulović
ACUTE SCIATIC NEUROPATHY – „SATURDAY NIGHT PALSY” .. 61
- Slobodan Obradović, Biljana Vuletić, Anđelka Stojković-Andelković, Zoran Igrutinović
REPORT OF A NEWBORN WITH HEMIMEGALENCEPHALY
IN ASSOCIATION WITH KLIPPEL-TRENAUNAY-WEBER
SYNDROME 64
- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Nataša Čolović
BILIARY MUCINOUS CYSTADENOMA OF THE LIVER WITH
FOCAL MALIGNANT ALTERATION 68
- Dragoslav Nenezić, Simon Pandaitan, Nenad Ilijevski, Predrag Matić, Predrag Gajin, Đorđe Radak
TREATMENT OF THE INFECTED WOUND WITH EXPOSED
SILVER-RING DACRON GRAFT AND DELAYED SKIN
TRANSPLANT COVERING 71

REVIEW ARTICLES

- Vera Milenković, Radmila Sparić, Jasmina Atanacković
SCREENING METHODS OF OVARIAN CANCER IN ADULTS 75
- Maja Šurbatović, Krsta Jovanović, Sonja Radaković, Nikola Filipović
PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SEVERE ACUTE
PANCREATITIS-ASSOCIATED LUNG INJURY 81
- Marina Savin, [Vladimir Petronić]
THE SIGNIFICANCE OF ACEi THERAPY IN CHRONIC
ALLOGRAFT NEPHROPATHY 85
- Dušan Kolar, Svetomir Bojanin
SOCIAL PHOBIA IN DEVELOPMENTAL PERIOD: FROM
THEORY TO THERAPY 90

HISTORY OF MEDICINE

- Vladimir Pešić, Budimir Pavlović, Jelena Jovanović-Simić
THE FIRST PEDIATRICIANS IN SERBIA 105
- Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević
DR. LAZA K. LAZAREVIĆ – AN AUTHOR AND
A PHYSICIAN (1851–1890) 109